

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1935-1936

N° 29

RECHERCHES SUR L'ACTION PURGATIVE DE L'HUILE DE RICIN

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)**

présentée et soutenue le Juillet 1936

PAR

Roger SALVANET

Pharmacien

Interne des Hôpitaux de Paris.

JURY.....

} MM. COUTIÈRE, *Président.*
PICON, *Professeur.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

RENNES-PARIS
IMPRIMERIES OBERTHUR

1936

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1935-1936

N° 29

RECHERCHES SUR L'ACTION PURGATIVE DE L'HUILE DE RICIN

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)**

présentée et soutenue le Juillet 1936

PAR

Roger SALVANET

Pharmacien

Interne des Hôpitaux de Paris.

JURY.....

} MM. COUTIÈRE, *Président.*
PICON, *Professeur.*
RÉGNIER, *Agrégé.*

— ♦ ♦ —
RENNES-PARIS
IMPRIMERIES OBERTHUR

—
1936

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. *, Q I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. *, Q I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, *, Q I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. *, Q I.	Botanique générale.
PERROT, C. *, Q I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. *, Q I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, Q I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. *, Q I.	Chimie analytique.
GORIS, O. *, Q I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *, Q I.	Physique.
DAMIENS, *, Q I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, Q I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, Q I.	Chimie organique.
LUTZ, *, Q I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *, Q I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, Q I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. *, Q I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. *, Q I. et DELÉPINE, O. *, Q I., membres de l'Institut
et GUERBET, *, Q I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, Q I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, Q I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, Q I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, *, Q I.	Chimie minérale.
BACH, Q I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, Q A.
PICON, Q I.
MASCRE, Q I.
FLEURY, Q I.

MM. BACH, Q I.
BEDEL, Q I.
RÉGNIER, Q I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, Q I., *agré*gé, chargé des T. P. de 1^{re} année. . . Chimie générale.
FLEURY, Q I. et RÉGNIER, Q I. : *agré*gés,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, Q I. Micrographie.
LEROUX, *, Q I. Physique.
DEVAL, *, Q I. Microbiologie.
DELABY, *, Q I., PICON, Q I. et MASCRE, Q I. :
*agré*gés, chargés des travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, Q I.



A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRÈRE

*Je dédie cette thèse en témoignage
de profonde affection.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Hommage de ma respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PICON

Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. RÉGNIER

Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

Hommage de respectueux dévouement.

A MONSIEUR GUILLAUME VALETTE

Pharmacien des Hôpitaux de Paris.
Assistant à la Faculté de Pharmacie.

*Hommage profondément reconnaissant
pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée
dans l'accomplissement de ce travail.*

AVANT-PROPOS

L'huile extraite des semences de Ricin, *Ricinus communis*, semble avoir été connue dès la plus haute antiquité. Bien avant l'ère chrétienne, les Egyptiens et les Grecs savaient déjà l'extraire et l'employaient pour l'éclairage et la préparation de certains onguents. Ses propriétés purgatives étaient connues et utilisées. Au I^{er} siècle après Jésus-Christ, Dioscoride en fait mention dans son traité de matière médicale et Pline, à la même époque, rapporte que ses contemporains l'administraient comme purgatif après l'avoir mêlée d'eau chaude.

La réputation de ce médicament subit ensuite un discrédit, qui persiste jusqu'à la seconde moitié du xviii^e siècle. En 1764, le D^r Peter Canvane [36], de Bath, ayant pu constater que cette huile était très employée aux Indes Occidentales, publie une « *Dissertation sur l'huile de Palma Christi ou huile de ricin, encore appelée communément huile de castor* », où il préconise l'usage de cette huile qui constitue, d'après lui, un purgatif très sûr et inoffensif. Quelques années plus tard, Ludovico Odier, médecin de Genève, attire à son tour l'attention de ses contemporains sur ce médicament.

L'usage de l'huile de ricin s'étant depuis lors répandu progressivement, elle constitue de nos jours un purgatif communément employé. Ne congestionnant pas les organes du petit bassin, elle se révèle un médicament précieux au cours de la grossesse. Purgatif doux et ne provoquant pas de coliques, elle peut être donnée aux jeunes enfants et même aux nourrissons. Seules sa saveur désagréable et sa consistance visqueuse peuvent constituer, dans certains cas, un obstacle à son emploi.

Les ouvrages qui traitent de l'huile de ricin, tant au point de vue chimique qu'au point de vue pharmacologique, abondent dans la littérature. Toutefois, pour si nombreuses qu'aient été les recherches entreprises, elles n'ont pas apporté en la matière tous les éclaircissements désirables, et deux points méritaient à notre avis d'être étudiés de près : la question du principe actif de l'huile de ricin, qui aurait pu sembler résolue à la suite des recherches de Hans Meyer, laissait place d'une part à quelques équivoques ; d'autre part, le mode d'action de ce médicament envisagé sous l'angle des propriétés physico-chimiques particulières de son principe actif n'avait pas encore été élucidé. C'est vers la résolution de ces deux problèmes, le second découlant du premier, que nous avons dirigé nos efforts, et nous espérons que la contribution apportée par ce travail à l'étude pharmacologique d'un purgatif comme l'huile de ricin permettra d'étendre les notions que nous avons acquises à l'étude d'autres médicaments possédant des propriétés thérapeutiques voisines.

La partie pharmacologique de ce travail a été effectuée au Laboratoire national de Contrôle des médicaments (section de physiologie), et nous sommes heureux d'exprimer notre vive reconnaissance à son Directeur, M. Ch. Lormand, pour avoir bien voulu mettre à notre disposition toutes les ressources de son service.

Dans la pratique physiologique, nous avons trouvé en M. G. Valette, pharmacien des hôpitaux, docteur ès-sciences, un maître compétent et dévoué qui guida notre travail avec une grande autorité et une patiente sollicitude. Nous lui exprimons ici nos remerciements très sincères et l'assurons de notre profonde reconnaissance et de notre dévouement.

Un certain nombre d'expériences physiologiques ont été effectuées dans le laboratoire d'anatomie de la Faculté de Médecine. Que M. le Professeur H. Rouvière trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'aimable accueil qu'il nous y a réservé.

Enfin les recherches chimiques ont été poursuivies à la pharmacie de l'hôpital Beaujon, où M. Valette nous permit de travailler dans son laboratoire personnel.

M. le Professeur H. Coutière, membre de l'Académie de Médecine, nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse : nous le prions d'agréer l'hommage de notre profond respect et de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A M. le Professeur agrégé M. Picon nous exprimons notre reconnaissance, non seulement pour avoir bien voulu faire partie de notre jury, mais encore pour les conseils judicieux et désintéressés qu'il nous a plus d'une fois prodigués au cours de notre travail et pendant nos années d'Internat.

Nous assurons de toute notre gratitude M. le Professeur agrégé J. Régnier, qui a bien voulu accepter aussi de faire partie du jury de cette thèse.

PLAN

INTRODUCTION.

PREMIÈRE PARTIE

Le principe actif de l'Huile de ricin.

CHAPITRE I. — Composition chimique de l'huile de ricin.

CHAPITRE II. — Les recherches antérieures sur le constituant purgatif de l'huile de ricin.

CHAPITRE III. — Étude critique des différentes théories proposées :

- § I. — L'activité de l'huile de ricin n'est pas due aux propriétés physiques particulières de l'huile elle-même.
 - § II. — L'activité de l'huile de ricin n'est pas due à la présence supposée de traces de ricine.
 - § III. — L'acide ricinoléique est le principe actif de l'huile de ricin.
 - § IV. — La partie insaponifiable de l'huile de ricin ne possède aucune propriété purgative.
-

DEUXIÈME PARTIE

Le mode d'action de l'Huile de ricin.

CHAPITRE I. — Historique de l'étude pharmacodynamique de l'huile de ricin.

CHAPITRE II. — Influence des anesthésiques : difficulté de l'étude des purgatifs.

CHAPITRE III. — Les méthodes générales d'essai des purgatifs :

- § I. — Procédés d'investigation chez l'animal intact.
- § II. — Procédés d'investigation chez l'animal opéré.
- § III. — Procédés d'investigation sur l'intestin en survie.

CHAPITRE IV. — Influence de l'huile de ricin sur les mouvements de l'intestin :

- § I. — L'huile de ricin accélère le transit intestinal.
- § II. — Étude du mécanisme de l'accélération des mouvements intestinaux.

CHAPITRE V. — Étude de la résorption intestinale :

- § I. — Résorption intestinale de l'huile de ricin *in vivo*.
- § II. — Résorption intestinale de l'acide ricinoléique *in vivo*.
- § III. — Résorption de l'acide ricinoléique *in vitro*.
- § IV. — Action de l'huile de ricin sur la résorption intestinale.

CHAPITRE VI. — Influence de l'huile de ricin sur les sécrétions intestinale et biliaire :

- § I. — Action sur la sécrétion intestinale.
- § II. — Action sur la sécrétion biliaire.

CHAPITRE VII. — Étude du mode d'action de l'huile de ricin :

- § I. — Action générale de l'huile de ricin.
- § II. — Action locale de l'huile de ricin.
- § III. — Théorie physico-chimique de l'action purgative de l'huile de ricin.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

INTRODUCTION

L'étude physiologique des purgatifs peut être abordée d'une façon générale en prenant comme test l'émission prématurée de selles liquides observée chez l'animal intact. Nous avons utilisé ce test pour l'étude de l'action purgative de l'huile de ricin.

Chez l'homme, l'huile de ricin, employée à la dose de 30 à 60 grammes, détermine ordinairement l'élimination de 4 à 6 selles aqueuses abondantes dans un temps compris entre 2 et 7 heures après l'ingestion. Les matières solides qui peuvent se trouver dans le gros intestin sont tout d'abord éliminées sans modification. Puis apparaissent des selles demi-molles et enfin des selles liquides renfermant des globules huileux. Les sujets réfractaires sont exceptionnels.

Les animaux susceptibles d'être utilisés dans cette étude sont le chien et surtout le chat, ainsi que l'ont fait remarquer H. Meyer [106] et R. Magnus [102]. Plus récemment, Fühner [53], puis Loewe et Faure [98] ont préconisé, pour des raisons d'économie, l'usage des rats et des souris.

Les doses d'huile nécessaires pour provoquer la purgation sont :

- Chez le chien et le chat : 1 cc. d'huile par kilogramme d'animal ;
- Chez le rat, 0 cc. 5 d'huile pour un animal de 100 grammes environ (dose minimum 0 cc. 2) ;
- Chez la souris, 0 cc. 1 à 0 cc. 2 d'huile pour un animal de 20 grammes (dose minimum 0 cc. 03).

Le temps au bout duquel l'effet se manifeste est compris entre 3 et 36 heures après l'ingestion pour le chien et le chat, entre 1/2 heure et 6 heures pour le rat et la souris.

Chez le chien et le chat, l'aspect des selles de purgation est analogue à celui des selles humaines : fèces liquides ou semi-liquides avec globules gras. Mais on observe un tout autre aspect chez le rat et la souris, dont les fèces ne présentent jamais une consistance parfaitement liquide du fait de la présence d'une proportion relativement élevée de mucus.

Dans l'appréciation des résultats, il faut tenir compte des variations individuelles. Si les chats sont purgés d'une manière assez constante par l'huile de ricin, les chiens réagissent plus inégalement (Meyer). Les nombreuses expériences que nous avons faites chez le rat ou la souris et dont nous donnerons le détail dans la suite, nous ont montré à quel point ces variations pouvaient être notables. Nous avons constaté, en effet, que l'accélération du transit intestinal pouvait présenter, d'un animal à l'autre, les degrés les plus divers. Chez certains même, la progression du chyle n'est guère modifiée et l'apparition prématurée des selles ne se produit pas. Avec les doses indiquées ci-dessus nous avons trouvé, sur 100 animaux, une moyenne de 20 sujets réfractaires. On en conclut la nécessité d'employer, pour ces expériences, des animaux dont la sensibilité au purgatif aura été préalablement éprouvée. De plus, outre ces variations d'individu à individu, il faut signaler des variations observées chez un même sujet, suivant les conditions extérieures : un rat ou une souris réagissant à une première injection d'huile peut, dans la suite, ne pas être purgé par une dose semblable. Le seul moyen d'éliminer cette seconde cause d'erreur est d'opérer sur un assez grand nombre d'animaux étalonnés et de tenir compte du pourcentage des effets positifs obtenus.

Signalons, pour en finir avec les généralités, que le lapin et le cobaye ne peuvent être utilisés. Chez ces animaux, en effet, l'absorption d'huile de ricin, même à forte dose (40 grammes), ne provoque jamais l'émission de selles liquides, les excréments restent moulés, solides (1). Ce fait, déjà signalé par Buchheim [25],

(1) Nous avons d'abord pensé que ce fait est dû à la présence constante, dans l'estomac de ces animaux, de résidus celluloseux qui le remplissent en partie, même après quelques jours de jeûne, et nous avons essayé de voir si un lapin

a été confirmé depuis par H. Meyer [106] et par la plupart des auteurs qui ont étudié les purgatifs [155]. Il est d'autant plus intéressant à constater que d'autres rongeurs, comme le rat et la souris — mais, ceux-là, omnivores — sont, au contraire, sensibles à l'action du purgatif.

soumis à un régime pauvre en cellulose est susceptible d'être purgé (*expérience n° 4*). Nous avons donc nourri un lapin pendant une semaine exclusivement avec du pain trempé dans de l'eau. L'absorption de 10 cc. d'huile de ricin le 9^e jour n'a provoqué, dans les 48 heures suivantes, aucune selle de purgation. Ce fait n'est d'ailleurs pas spécial à l'huile de ricin et nous avons pu constater que le lapin est également réfractaire à la teinture de jalap et à l'infusion de séné. Cela tient sans doute aux particularités anatomiques et physiologiques du tube digestif de ces animaux : longueur de l'intestin et permanence des sécrétions digestives.

PREMIÈRE PARTIE

Le principe actif de l'Huile de ricin.

CHAPITRE PREMIER

Composition chimique de l'huile de ricin.

La composition de l'huile de ricin, qui semble aujourd'hui bien établie, a suscité de nombreux travaux au cours du siècle dernier. Les premiers en date sont ceux de deux pharmaciens français, A. Bussy et L.-R. Lecanu [28]. Dans leurs « *Essais chimiques sur l'huile de ricin* », publiés en 1827, ils étudient les produits retirés de cette huile par saponification et par distillation sèche. La saponification de l'huile de ricin fournit 8 % de glycérine; la masse acide est constituée essentiellement par deux acides gras, l'acide « ricinique » solide et l'acide « oléoricinique » ou « élaïodique » liquide. En outre, il se forme en petite quantité un acide particulier, de point de fusion très élevé, qu'ils nomment acide « stéaroricinique » ou « margaritique ». Les produits de distillation sont constitués en proportions égales par une huile odorante volatile entre 100° et 150° et par les deux acides gras trouvés dans le produit de saponification, savoir : l'acide ricinique et l'acide élaïodique. Quelques années plus tard, en 1845, A Bussy [27] établit la composition du produit volatil qu'il a obtenu dans la distillation de l'huile, en donne la formule $C^7H^{14}O$, et l'appelle oenanthol.

En 1847, deux chimistes allemands, L. Svanberg et G. Kolmodin [152], assignent comme formule à l'acide liquide

de Bussy et Lecanu, $C^{18}H^{34}O^3$. L'année suivante, un autre chimiste allemand, L. Saalmuller [142], établit qu'après séparation des acides solides le résidu est bien constitué par un seul acide auquel il donne le nom d'acide ricinoléique. Il reprend l'étude de l'acide margaritique, mais ne lui trouve pas une composition constante et ne peut dire s'il s'agit d'acide stéarique ou d'acide palmitique.

Dans sa thèse de doctorat ès-sciences (1855), Jules Bouis [19], élève de J.-B. Dumas, qui deviendra plus tard professeur de toxicologie à l'Ecole de Pharmacie, confirme la composition de l'acide liquide fourni par l'huile de ricin $C^{18}H^{34}O^3$. De plus, en étudiant la ricinolamide, il trouve que le ricinoléate de potassium se dédouble par chauffage en alcool caprylique $C^8H^{18}O$ volatil, et en acide sébacique $C^{10}H^{18}O^2$, qui reste dans la cornue à l'état de savon.

La constitution de l'acide ricinoléique fait ensuite l'objet de la plupart des recherches ultérieures. En 1866, K. Ulrich [154] montre qu'il s'agit d'un acide non saturé, capable de fixer deux atomes de brome. Dix ans plus tard, Ad. Claus [44] montre qu'il est à chaîne normale, qu'on peut le convertir à l'aide de l'iode et du phosphore en acide iodostéarique et qu'il dérive par conséquent de l'acide stéarique. En 1877, un chimiste suisse, F. Krafft [79 et 80], identifie dans les produits obtenus par distillation dans le vide, outre l'aldéhyde oenanthylique de Bussy, l'acide undécylénique, de formule $C^{11}H^{20}O^2$. R. Benedickt et F. Ulzer [13], en 1887, prouvent que c'est un acide-alcool, capable, quand on le chauffe à 100° avec de l'anhydride acétique, de se combiner à une molécule d'acide acétique pour former de l'acide acétoricinoléique. Enfin, A. G. Goldsobel [59], en 1894, attribue à cet acide la formule suivante :



La position de la fonction alcool dans cette formule se trouve confirmée par les réactions de dédoublement que peut fournir l'acide ricinoléique. Il n'en est pas de même de la liaison éthylénique, dont l'emplacement suscite de nombreuses discussions. A. Haller et A. Brochet [65], en 1910, préparent par action de l'ozone sur le ricinoléate de méthyle un composé d'addition qui, soumis à l'action successive du carbonate de sodium et du

bisulfite de sodium, donne de l'acide β -oxypélargonique et de l'acide azélaïque, confirmant ainsi la constitution attribuée par Goldsobel à l'acide ricinoléique.

L'huile de ricin contient encore quelques acides accessoires. P. Juillard [77], en 1895, retrouve l'acide margaritique de Bussy et Lecanu et l'appelle dioxystéarique. C'est un acide possédant deux fonctions alcool qu'on rencontre dans l'huile dans la proportion de 1 %. En 1909, C. Paal et K. Roth [117] affirment l'existence de petites quantités d'acide oléique et d'acide stéarique; la présence d'acide oléique est confirmée en 1916 par W. Fahrion [51]. Enfin, l'acide linoléique est retrouvé en 1925 par A. Eibner et E. Münzing [49].

Récemment, E. André [4] a donné la liste des corps que l'huile de ricin fournit à la saponification, avec leurs quantités approximatives. Ses résultats concordent avec ceux que A. Heiduschka et G. Kirsten [68] ont publiés la même année :

1° Matières insaponifiables (surtout constituées par des phytostérols)	0,3 à 0,7 %														
2° Acides gras	<table> <tr> <td>a) ordinaires.....</td><td> <table> <tr> <td>stéarique</td><td>2,5 %</td></tr> <tr> <td>oléique</td><td>7,0 %</td></tr> <tr> <td>linoléique.....</td><td>3,5 %</td></tr> </table> </td></tr> <tr> <td>b) spéciaux (acides-alcools)</td><td> <table> <tr> <td>ricinoléique</td><td>80 %</td></tr> <tr> <td>dioxystéarique.</td><td>1 à 2 %</td></tr> </table> </td></tr> </table>	a) ordinaires.....	<table> <tr> <td>stéarique</td><td>2,5 %</td></tr> <tr> <td>oléique</td><td>7,0 %</td></tr> <tr> <td>linoléique.....</td><td>3,5 %</td></tr> </table>	stéarique	2,5 %	oléique	7,0 %	linoléique.....	3,5 %	b) spéciaux (acides-alcools)	<table> <tr> <td>ricinoléique</td><td>80 %</td></tr> <tr> <td>dioxystéarique.</td><td>1 à 2 %</td></tr> </table>	ricinoléique	80 %	dioxystéarique.	1 à 2 %
a) ordinaires.....	<table> <tr> <td>stéarique</td><td>2,5 %</td></tr> <tr> <td>oléique</td><td>7,0 %</td></tr> <tr> <td>linoléique.....</td><td>3,5 %</td></tr> </table>	stéarique	2,5 %	oléique	7,0 %	linoléique.....	3,5 %								
stéarique	2,5 %														
oléique	7,0 %														
linoléique.....	3,5 %														
b) spéciaux (acides-alcools)	<table> <tr> <td>ricinoléique</td><td>80 %</td></tr> <tr> <td>dioxystéarique.</td><td>1 à 2 %</td></tr> </table>	ricinoléique	80 %	dioxystéarique.	1 à 2 %										
ricinoléique	80 %														
dioxystéarique.	1 à 2 %														
3° Glycérine	9 %														

Ces acides gras existent dans l'huile de ricin sous forme de glycérides complexes qui ont été étudiés par E. André [4]. Cet auteur a pu classer de la façon suivante les différents produits identifiés :

A) Glycérides mixtes de l'acide ricinoléique et des acides gras ordinaires.	{ 1° Diricinoléo-stéarine solide. P. F. = 27-28°. 2° Diricinoléo-linoléine. 3° Dioléo-ricinoléine.
B)	{ 4° Triricinoléine en proportion dominante.
C) Glycérides mixtes de l'acide ricinoléique et de l'acide dioxystéarique.	{ 5° Diricinoléo - monodioxy-stéarine solide. P. F. = 47-48°.

CHAPITRE II

Les recherches antérieures sur le constituant purgatif de l'huile de ricin.

Les opinions les plus différentes ont tour à tour été soutenues pour expliquer l'action purgative de l'huile de ricin. On a d'abord envisagé les propriétés physiques de ce liquide, et en particulier sa viscosité et la difficulté avec laquelle il est émulsionné dans les liquides digestifs tels que le suc pancréatique et la bile. Bussy et Lecanu écrivaient en 1827 : « Quant à la propriété purgative de l'huile de ricin, il est évident, par ce que nous avons dit, qu'elle peut dépendre de sa nature même qui diffère de celle des autres huiles et qu'il n'est pas nécessaire pour l'expliquer d'y admettre l'existence de quelque principe particulier » [28].

Par ailleurs, l'existence d'un principe actif a depuis longtemps retenu l'attention des chercheurs. E. Soubeiran [147] croyait l'avoir trouvé dans une résine âcre qu'il obtenait de la manière suivante : il saponifiait l'huile de ricin par la potasse, puis précipitait le savon par le chlorure de calcium et le faisait cristalliser dans l'alcool. Les eaux-mères évaporées abandonnaient à l'éther un produit résineux à saveur âcre. Soubeiran lui attribuait la propriété purgative de l'huile, sans avoir fait d'ailleurs aucune expérience physiologique à ce sujet. R. Huguet [74], dans une thèse de Pharmacie soutenue en 1875, réfute cette affirmation et montre, en expérimentant sur lui-même, que le produit en question est dépourvu de toute action purgative.

On a supposé ensuite que la ricine, toxalbumine contenue dans les semences de ricin, était susceptible de passer en petite

quantité dans l'huile et de lui communiquer son action drastique. On ne pouvait que difficilement admettre cette explication, car la ricine n'est pas soluble dans les huiles et cette hypothèse fut définitivement abandonnée quand on observa que l'huile, chauffée à 300° en atmosphère d'anhydride carbonique, avait conservé son action purgative (H. Meyer [106]). Il est évident qu'une substance aussi thermolabile que la ricine n'aurait pu résister à ce traitement.

Buchheim [25] et H. Meyer [106] ont cru pouvoir identifier le principe actif de l'huile de ricin à l'acide ricinoléique libéré de son glycéride sous l'action de la lipase pancréatique.

H. Meyer a préparé l'acide ricinoléique à partir du ricinoléate de calcium purifié par cristallisation dans l'alcool. Cet acide s'est montré actif à la dose de 4 g. 70 chez l'homme et de 0 g. 50 chez le chat. En chauffant à 280-300° dans un courant d'anhydride carbonique l'acide ricinoléique avec de la glycérine, H. Meyer a obtenu une huile neutre également purgative. Le traitement par l'acide azotique nitreux de l'acide ricinoléique et de l'huile neutre donne l'acide ricinelaïdique et la ricinelaïdine, substances solides, dépourvues d'action sur le tube digestif ainsi que l'avaient précédemment constaté Buchheim et Krich [26]. D'après H. Meyer, cette inactivité physiologique est liée à la consistance solide des produits, et l'on peut faire apparaître l'action purgative en les administrant à l'état de solution huileuse ou émulsionnés dans du lait ou du jaune d'œuf.

La question du principe actif de l'huile de ricin semblait donc résolue par les résultats de H. Meyer. Un seul point pouvait toutefois donner matière à discussion : Buchheim et Krich [26] avaient remarqué, en effet, que l'ester éthylique de l'acide ricinoléique, obtenu suivant les indications de F. Rochleder [136] (traitement à chaud d'une solution d'huile de ricin dans l'alcool absolu par un excès de gaz chlorhydrique), ne possédait aucune action purgative, pas plus d'ailleurs que l'acide ricinoléique régénéré de cet ester. A la suite des travaux de P. Juillard [78], ces conclusions ont été confirmées et élucidées par M. Meyer [106] : d'après cet auteur, l'acide ricinoléique soumis à l'action du gaz chlorhydrique, même à température modérée, est susceptible de se transformer chimiquement en différents produits plus condensés. Le ricinoléate d'éthyle, obtenu par double décom-

position entre l'iodure d'éthyle et le ricinoléate de sodium ou de baryum, est purgatif et donne par saponification un acide également actif.

Ces résultats, qui auraient pu sembler définitivement acquis, n'ont pas été confirmés par A. Heiduschka et G. Kirsten [68]. Ces auteurs n'ont pu observer d'action purgative avec l'acide ricinoléique obtenu à partir du ricinoléate de baryum en effectuant les traitements chimiques à température aussi basse que possible. Ils en concluent que l'acide ricinoléique n'exerce son action physiologique qu'à l'état naissant.

En présence de ces résultats contradictoires, nous avons repris successivement les différentes théories émises à ce sujet en soumettant chacune d'elles au contrôle de l'expérimentation.

CHAPITRE III

Etude critique des différentes théories proposées.

§ I. — L'ACTIVITÉ DE L'HUILE DE RICIN N'EST PAS DUE AUX PROPRIÉTÉS PHYSIQUES PARTICULIÈRES DE L'HUILE ELLE-MÊME.

Nous avons vu plus haut que l'activité physiologique de l'huile de ricin avait été attribuée, par certains auteurs, à la difficulté avec laquelle elle est émulsionnée dans les sécrétions digestives comme le suc pancréatique et la bile. Afin d'éliminer cette hypothèse, nous avons essayé d'administrer à différents animaux de l'huile de ricin préalablement émulsionnée par des substances diverses (*expérience n° 2*).

EMULSION N° 1 :

Huile de ricin.....	10 cc.
Gomme arabique	3 g.
Sirop simple	10 cc.
Eau	q. s. p. 30 cc.

EMULSION N° 2 :

Huile de ricin.....	10 cc.
Lait	20 cc.

EMULSION N° 3 :

Huile de ricin.....	10 cc.
Jaune d'œuf	n° 1.
Eau	q. s. p. 30 cc.

1 cc. 5 de chaque émulsion correspond à 1/2 cc. d'huile de ricin.

Nous avons pris six rats, que nous avons répartis en trois lots :

LOT N° 1 :

- 14 h. 10. — Chaque rat reçoit 1 cc. 1/2 d'émulsion n° 1.
18 h. 50. — Nous constatons l'émission de selles liquides chez un rat. L'autre animal n'est pas purgé.

LOT N° 2 :

- 14 h. 10. — Chaque rat reçoit 1 cc. 1/2 d'émulsion n° 2.
16 h. 00. — Un rat est purgé.
17 h. 50. — Le second rat présente des selles liquides.

LOT N° 3 :

- 14 h. 10. — 1 cc. 1/2 d'émulsion n° 3 est donné à chacun des deux rats.
18 h. 00. — Un animal est purgé.
18 h. 50. — Le second n'est pas purgé.

Nous avons encore donné l'émulsion suivante à un chat :

Huile de ricin.....	6 g.
Jaune d'œuf	n° 1.
Lait	q. s. p. 60 cc.

L'animal a eu deux selles liquides en 7 heures.

L'émulsion d'huile de ricin est donc purgative au même titre que l'huile elle-même. D'ailleurs celle-ci est souvent administrée sous cette forme en médecine humaine. On peut toutefois admettre que les différentes émulsions administrées ont été détruites en partie dans l'estomac puisque, au moins dans le cas du lait et du jaune d'œuf, la coagulation des matières protéiques a pu provoquer la séparation de l'huile à laquelle elles étaient mélangées.

Un autre fait semble en faveur de notre théorie : le produit de saponification de l'huile par la pancréatine en milieu légèrement alcalin est actif. *Expérience n° 3* : On a préparé la solution suivante : à 10 cc. d'huile de ricin on ajoute 0 g. 50 de pancréatine et de l'eau distillée q. s. pour 50 cc. En présence de bleu de bromothymol, ce mélange est additionné d'une solution

de carbonate de sodium au dixième jusqu'à obtention d'une teinte bleue donnée par l'indicateur, puis il est maintenu à la température de 37° pendant 2 heures. On ajoute toutes les 1/2 heures du carbonate de sodium pour maintenir le pH alcalin. La même expérience est recommencée sans indicateur coloré. Et c'est cette dernière solution qu'on fait ingérer à huit souris à la dose de 1/2 cc., ce qui correspond à 0 cc. 1 d'huile environ. Cinq souris sont purgées en 1 h. 1/4. Dans ces conditions, on ne peut plus dire que la consistance de l'huile intervient. Par conséquent, l'hypothèse d'une action physique ne suffit pas à expliquer l'activité de l'huile.

§ II. — L'ACTIVITÉ DE L'HUILE DE RICIN N'EST PAS DUE A LA PRÉSENCE SUPPOSÉE DE TRACES DE RICINE.

Comme nous l'avons indiqué, la théorie qui consiste à attribuer la propriété purgative de l'huile de ricin à la présence de petites quantités de ricine a été réfutée par les expériences de H. Meyer [106]. Nous-même, avant de connaître les travaux de cet auteur, avons chauffé de l'huile au bain de sable à une température de 150° pendant une heure. Après quoi, l'huile s'est montrée purgative chez le rat à la dose habituelle de 1/2 cc. Nous avons encore chauffé à l'autoclave, à 125°, pendant une heure, un mélange à parties égales d'huile de ricin et d'eau distillée. La partie huileuse, donnée par voie buccale à des rats à raison de 1/2 cc. par animal, a fait apparaître des selles liquides 50 minutes après l'ingestion (*expérience n° 4*). Nos recherches confirment donc les résultats de H. Meyer et sont une preuve nouvelle contre la théorie énoncée ci-dessus.

On trouve, dans presque tous les traités de matière médicale [9, 48, 105, 129], que les Chinois consomment l'huile de ricin après lui avoir fait subir un traitement particulier consistant en une ébullition dans de l'eau additionnée de sulfate d'alumine et de sucre. L'huile ainsi traitée deviendrait comestible et les Chinois, à ce que l'on raconte, s'en serviraient au moins pour la confection des fritures. Ce traitement éliminerait un principe âcre et irritant contenu dans l'huile. Pour notre part, nous avons

traité de l'huile de ricin de cette manière et nous avons constaté qu'elle ne perdait nullement son activité (*expérience n° 5*). Ce récit mériterait donc d'être précisé. Il y a peut-être lieu de distinguer la disparition du goût âcre et la disparition des propriétés purgatives, ces dernières ne pouvant intervenir s'il s'agit d'aliments simplement frits et ne renfermant par conséquent que des traces d'huile; il est possible que le traitement en question ait simplement pour but de donner à l'huile une saveur agréable ou, pour le moins, supportable.

L'huile de ricin, nous le montrerons, ne doit pas ses propriétés purgatives à la même substance que les semences. Et il ne faut pas dire qu'elle est moins purgative que les graines parce qu'elle ne dissout que des traces de leur principe drastique. L'huile et la graine sont deux choses très différentes et qu'il convient de ne pas confondre dans la recherche du principe actif et du mode d'action.

§ III. — L'ACIDE RICINOLÉIQUE EST LE PRINCIPE ACTIF DE L'HUILE DE RICIN.

Il reste à examiner la valeur des théories qui rendent l'acide ricinoléique responsable des propriétés purgatives de l'huile de ricin.

Devant les résultats contradictoires observés par H. Meyer avec l'acide obtenu à partir de son sel de calcium et l'acide obtenu à partir de son ester éthylique, nous avons commencé par préparer plusieurs échantillons d'acide ricinoléique en suivant des méthodes différentes. Les deux procédés les plus intéressants sont celui de E. André et Ch. Vernier [6] d'une part, celui de A. Haller [64] d'autre part, car ce sont eux qui conduisent au produit le plus pur. Pourtant nous avons également préparé de l'acide ricinoléique par la méthode de Meyer [106] et par la méthode d'Heiduschka [68] pour vérifier les résultats de ces auteurs et donner plus de poids à notre argumentation.

Expérience n° 6. — L'acide gras a d'abord été préparé par le procédé d'André et Vernier à partir du ricinoléate de lithium. L'huile de ricin est saponifiée par une solution alcoolique de soude. Les savons, dissous dans l'eau, sont privés de la fraction

insaponifiable par épuisement à l'éther. Les acides gras, libérés par un excès d'acide chlorhydrique, sont dissous dans l'éther et les solutions éthérées, séchées sur le sulfate de sodium anhydre, sont évaporées. Le résidu d'acides gras, dissous dans l'alcool, est traité à chaud par un excès de carbonate de lithium. La solution filtrée laisse déposer le sel de lithium, que l'on purifie par quatre à cinq cristallisations dans l'alcool.

L'acide gras finalement libéré de son sel par l'action de l'acide chlorhydrique est extrait par l'éther. Le produit ainsi obtenu présentait les constantes suivantes :

- Masse spécifique $\delta = 0,940$ à 23°C .
- Indice de réfraction (par rapport à l'air). $n_D = +1,4721$ à 18°C .
- Rotation du plan de polarisation (tube de 1^{dm}) $\alpha_D = +6^{\circ}50$ à 25°C .
- Indice d'iode 85,30.

L'acide ricinolérique a été préparé, d'autre part, en employant la méthode de l'alcoololyse décrite par Haller : 500 grammes d'huile de ricin sont traités à chaud par 1.000 grammes d'alcool éthylique absolu renfermant un pour cent d'acide chlorhydrique sec. On chauffe pendant trois heures dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Après refroidissement, le produit est versé dans l'eau; la couche surnageante est agitée avec une solution diluée de carbonate de sodium, décantée et desséchée sur le sulfate de sodium anhydre. Le produit obtenu est fractionné dans le vide en atmosphère d'anhydride carbonique. On recueille les portions distillant entre 235° et 245° sous une pression de 15 mm. de mercure. La saponification du produit obtenu donne un acide qui, après purification à l'état de sel de lithium, présente les caractéristiques suivantes :

- Masse spécifique $\delta = 0,944$ à 23°C .
- Indice de réfraction (par rapport à l'air)... $n_D = 1,4705$ à 22°C .
- Rotation du plan de polarisation de la lumière (tube de 1^{dm})..... $\alpha_D = 6^{\circ}50$ à 25°C .

Nous avons encore préparé l'acide ricinolérique en suivant les méthodes de Meyer et d'Heiduschka.

Meyer saponifie l'huile de ricin par un excès de soude. Le savon, séparé par relargage, est dissous dans un grand volume d'eau et précipité avec une solution diluée de chlorure de calcium pour le débarrasser du sel de l'acide stéarique. Le ricinoléate de calcium est soumis à plusieurs cristallisations dans l'alcool à 95° bouillant, puis séché à l'air. Il est ensuite décomposé par action d'un acide fort ; l'acide ricinoléique libéré est dissous dans l'éther et la solution étherée est lavée, séchée, puis distillée.

Enfin, la méthode d'Heiduschka consiste à saponifier l'huile de ricin à froid par une solution aqueuse concentrée de soude. Au bout d'un quart d'heure, on obtient un savon blanc solide. Quand il ne reste plus de graisse non saponifiée, le savon est dissous dans l'eau, précipité par du chlorure de sodium, redissous et précipité à nouveau par une solution concentrée de chlorure de baryum. On filtre, on lave et on sèche. Le sel sec est dissous dans 8 parties d'alcool à 95°, à la température de 50°; on filtre. On laisse refroidir le filtrat jusqu'à une température de 30° et on filtre à nouveau. Le sel qui se dépose à froid est recristallisé deux fois dans l'alcool à 95° et deux fois dans l'alcool absolu. L'acide ricinoléique, séparé par action de l'acide chlorhydrique dilué sur le ricinoléate de baryum, est dissous dans l'éther, lavé à l'eau distillée et obtenu enfin par évaporation dans le vide du solvant étheré.

L'action physiologique des produits préparés par ces diverses méthodes a été étudiée chez le chat, le rat et la souris. Les résultats de cette étude sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU I. — Action physiologique des différents échantillons d'acide ricinoléique.

Méthode de préparation de l'acide.	Animal employé.	Nombre de sujets d'expérience.	Dose d'acide administrée par animal.	Résultats.
André et Vernier	Rat	2	0 cc. 5	2 rats purgés en 1 heure.
	Souris	3	0 cc. 1, 0 cc. 2, 0 cc. 3	3 souris purgées en 1/2 heure
Haller	Chat	1	3 cc.	Selles constatées après 36 h.
	Rat	3	0 cc. 5	1 rat purgé en 1 heure. 2 rats non purgés en 4 h. 1/4.
	Souris	9	0 cc. 1 et 0 cc. 2	6 souris purgées en 15, 20, 25, 45, 50 et 60 minutes. 3 souris non purgées en 4 h. 1/4.
Meyer	Rat	4	0 cc. 5	3 rats purgés en 2 h. 1/2, 3 heures et 4 heures. 1 rat non purgé en 4 h. 1/4.
	Souris	6	0 cc. 2 et 0 cc. 3	5 souris purgées en 1/2, 3/4, 1 heure et 3 h. 1/2. 1 souris non purgée en 4 h.
Heiduschka	Rat	5	0 cc. 5	4 rats purgés en 1/2 h., 3 heures et 3 h. 1/2. 1 rat non purgé en 4 h. 1/4.
	Souris	10	0 cc. 1, 0 cc. 2, 0 cc. 3	9 souris purgées en 25, 45, 55 min. 1 h. 1 h. 1/4, 3 h. 1/4. 1 souris non purgée en 4 h.

Ainsi, quelle que soit la méthode suivie pour le préparer, l'acide ricinoléique se montre actif au même titre que l'huile de ricin (1). Les doses purgatives chez l'animal ne sont pas inférieures aux doses purgatives d'huile :

0 cc. 1 chez la souris ;
0 cc. 5 chez le rat,
et 3 cc. 0 chez le chat.

L'émission de selles liquides ou muqueuses se produit au bout d'un temps qui varie de 30 minutes à 4 ou 5 heures pour

(1) On sait que l'huile extraite des graines du cognassier, *Cydonia vulgaris*, Rosacées, est douée de propriétés purgatives. R. Herrmann [70] aurait isolé de ce graines un acide-alcool possédant la formule brute de l'acide ricinoléique $C^{18}H^{34}O^3$.

le rat et la souris, et qui peut aller jusqu'à une quarantaine d'heures pour le chat.

Il convient d'ailleurs de noter que l'action physiologique de l'acide ricinoléique administré *per os* semble être beaucoup plus énergique que celle de l'huile de ricin. On constate souvent, en effet, que les animaux ayant reçu ce produit rejettent par la bouche un mucus sanguinolent et, chez les souris notamment, la mort peut survenir au bout de quelques heures.

Le fait que l'acide obtenu en suivant la méthode de Haller s'est montré actif, contrairement à celui que Meyer avait préparé, résulte vraisemblablement de la faible concentration de la solution alcoolique d'acide chlorhydrique (1 %) que nous avons employée lors de l'alcoolyse de l'huile. Dans ces conditions, nous avons pu éviter la transformation de l'acide ricinoléique que H. Meyer avait mise en évidence par la disparition de ses propriétés purgatives.

L'acide ricinoléique est, en effet, un corps éminemment fragile. Il tient cette propriété d'abord à la présence, dans sa molécule, d'une liaison éthylénique, facile à saturer par l'oxygène ou les halogènes, puis à sa constitution d'acide-alcool. En effet, la fonction acide tend à éthérifier la fonction alcool pour donner des éthers-sels internes appelés lactones [52]. De plus, la fonction acide d'une molécule tend à éthérifier la fonction alcool d'une autre molécule pour donner des composés nommés « étholides », analogues à ceux que J. Bougault et L. Bourdier ont découverts dans les cires de conifères [18 et 5].

Mais, s'il est difficile de conserver longtemps de l'acide ricinoléique à l'état chimiquement pur, du moins il semble que son activité physiologique persiste même au cours des transformations chimiques qu'il subit. Nous avons conservé, en effet, pendant dix mois, en ampoule scellée, à la température ordinaire, de l'acide ricinoléique préparé par la méthode André et Vernier. Au bout de ce temps, cet acide s'est montré actif puisque, donné par voie buccale à cinq souris aux doses habituelles, il a déterminé chez trois d'entre elles des selles liquides en moins d'une heure.

Il serait intéressant de pouvoir déterminer le ou les groupements physiologiquement actifs de la molécule de l'acide ricinoléique. La double liaison doit intervenir, car Meyer a montré

que l'huile saturée de brome devenait inactive [106]. Mais c'est surtout la fonction alcool qui donne à l'acide ricinoléique ses propriétés particulières. L'acide oléique, en effet, a une formule très voisine et ne confère point cependant d'activité à l'huile d'olive. Nous avons essayé de mettre en évidence le rôle joué par cette fonction, en préparant de l'huile acétylée (*expérience n° 7*). On fait bouillir pendant une heure et demie volumes égaux d'huile et d'anhydride acétique avec une petite quantité d'acétate de sodium fondu. Après refroidissement, on lave le produit obtenu avec de l'eau d'abord, puis avec une solution de carbonate neutre de sodium, et de nouveau avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre. Cette huile, administrée à quatre rats à la dose de 0 cm³ 7, s'est montrée active : deux rats ont été purgés en 3/4 d'heure, les deux autres en 2 h. 1/2. Mais il est très vraisemblable que, dans l'intestin, elle subit une saponification qui libère à nouveau la fonction alcool. C'est ce qui se produit d'une façon générale dans le cas des dérivés acidylés de l'huile de ricin. On prépare en Allemagne l'éther allophanique de l'huile de ricin par action du chlorure d'urée sur une solution benzénique d'huile. On prépare de même, au moyen des chlorures de benzoyle et d'anisyle, les combinaisons benzoylées et anisylées correspondantes [166]. Ces composés, inodores et insipides, possèdent les propriétés purgatives de l'huile de ricin, bien que la fonction alcool de l'acide ricinoléique ne soit plus libre. Mais la saponification qui se produit dans l'intestin redonne naissance à de l'acide ricinoléique, et l'on ne peut citer ces composés comme des preuves de la non-activité du groupement = CHOH.

En résumé, l'activité purgative de l'acide ricinoléique semble résulter de la coexistence d'une liaison éthylénique et d'une fonction alcool, sans faire abstraction de la longueur de la chaîne carbonée.

§ IV. — LA PARTIE INSAPONIFIABLE DE L'HUILE DE RICIN NE POSSÈDE AUCUNE PROPRIÉTÉ PURGATIVE

Nous en aurons fini avec le principe actif de l'huile de ricin quand nous aurons montré que la partie insaponifiable de l'huile n'est douée d'aucune action purgative (*expérience n° 8*). Cette

démonstration n'est pas inutile car, au cours de notre travail, nous avons eu l'occasion d'entendre plusieurs personnalités dénier toute vertu purgative à l'acide ricinoléique et attribuer l'activité de l'huile de ricin à des substances contenues dans la fraction insaponifiable de l'huile. Au cours de la méthode donnée pour la préparation de l'acide ricinoléique par André et Vernier, on extrait les matières insaponifiables par l'éther. Cet éther, après lavage à l'eau distillée jusqu'à réaction neutre, est séché sur sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures, puis évaporé. Le résidu est redissous dans la quantité minimum d'alcool à 95° bouillant, et la solution alcoolique filtrée. Le filtrat abandonne par refroidissement des cristaux blancs d'un stérol qu'on purifie par plusieurs cristallisations. Le point de fusion de ce corps est 135° et fait penser qu'il doit s'agir du sistotérol dont le point de fusion est 138°. La liqueur, privée des cristaux du stérol et abandonnée à elle-même, laisse un résidu visqueux, de couleur brunâtre, de saveur âcre et nauséuse, et présentant l'odeur désagréable de l'huile de ricin. Il semble formé des matières colorantes et sapides de l'huile.

Nous avons fait deux parts de ce résidu, qui résultait du traitement de 500 grammes d'huile de ricin. La première moitié a été dissoute dans 5 cc. d'huile d'olive et essayée sur quatre souris et deux rats. Les rats ont reçu 0 cc. 5 du mélange, les souris 0 cc. 3. A un rat-témoin on a donné 0 cc. 5 d'huile d'olive pure et à deux souris 0 cc. 3. Aucune selle n'a été notée chez un animal dans les cinq heures qui ont suivi l'ingestion. Nous avons absorbé l'autre moitié du résidu insaponifiable et nous n'avons constaté aucune action purgative. La fraction insaponifiable de l'huile de ricin est donc parfaitement dénuée de toute action drastique. La dose absorbée correspond en effet à 250 grammes d'huile. Or, 30 grammes suffisent, dans les cas normaux, à assurer une purgation abondante.

En résumé nous arrivons, grâce à ces expériences, à la même conclusion que Buchheim et Meyer : l'acide ricinoléique est le constituant purgatif de l'huile de ricin.

DEUXIÈME PARTIE

Le mode d'action de l'Huile de ricin.

CHAPITRE PREMIER

Historique de l'étude pharmacodynamique de l'huile de ricin.

L'étude du mode d'action de l'huile de ricin n'a fait l'objet que d'un petit nombre de travaux. Les premières recherches présentant quelque intérêt sont celles de Brandl et Tappeiner [21] : elles datent de 1890. Ces auteurs mettent en évidence l'augmentation du péristaltisme intestinal constatée après administration de divers purgatifs tels que l'huile de ricin, le sulfate de sodium, le séné... La technique utilisée est celle de Hess [72] : un ballon de caoutchouc plein d'eau, fixé à un tube de caoutchouc de longueur convenable portant une graduation en centimètres, est introduit dans l'intestin d'un chien au moyen d'une fistule stomacale. L'intensité des mouvements est mesurée par la longueur du tube entraînée dans le grêle en un temps donné et par le poids qu'il est nécessaire d'appliquer à l'extrémité libre du tube pour annuler la traction exercée par le péristaltisme. Brandl et Tappeiner constatent qu'après injection de certaines drogues purgatives, et en particulier d'huile de ricin, la longueur du tube entraînée est plus grande et plus lourde le poids nécessaire pour inhiber l'entraînement du ballon. Ces faits traduisent une augmentation de l'amplitude et de la force des contractions péristaltiques intestinales.

De 1897 à 1902, W. B. Cannon [30 à 35] étudie les mouvements normaux de l'estomac et de l'intestin au moyen des rayons X. Il opère sur des chats, dont il rend le tube digestif apparent par l'adjonction à la nourriture de sous-nitrate de bismuth. Ce procédé radioscopique est appliqué quelques années plus tard par R. Magnus à l'étude pharmacodynamique de l'huile de ricin. Magnus [192] choisit lui aussi le chat comme animal d'expérience et mélange l'huile à la nourriture ou la donne à la sonde sous forme d'émulsion. Il constate que l'huile fraîche produit un retard de l'évacuation stomacale, contrairement à l'huile rance, qui provoque une évacuation accélérée. De plus, et c'est le fait le plus marquant, il se produit une excitation des contractions du grêle : les mouvements pendulaires augmentent d'intensité et d'étendue, les mouvements péristaltiques, plus nombreux, font passer rapidement le chyle dans le colon. La délécation se produit quelque temps après l'apparition du contenu du grêle dans le gros intestin. Magnus signale encore que l'action de l'huile de ricin n'est pas abolie par des doses constipantes de morphine. L'action dépressive qu'exerce cet alcaloïde sur l'intestin étant une action périphérique (plexus intra-pariétaux et fibres musculaires lisses), on peut en conclure que l'exagération du péristaltisme provoqué par le purgatif n'est pas la conséquence d'une excitation produite à partir de ces mêmes éléments.

Quelques années après Magnus, Aubourg et Lebon [10 et 11] étudient également par la radiographie l'action de différents purgatifs sur l'homme. Ces auteurs font absorber de l'huile de ricin à des patients dont l'estomac contient une bouillie bismuthée. Ils constatent que l'évacuation n'est pas accélérée et que les contractions stomacales ne sont pas plus intenses qu'à l'état normal. Ils en concluent que l'huile de ricin n'agit pas sur les filets terminaux moteurs de pneumogastrique, mais seulement sur les terminaisons sensitives. D'autre part, lorsque l'huile arrive dans un intestin grêle rempli de la même bouillie bismuthée et présentant des mouvements normaux, les rayons X mettent en évidence une exagération des contractions des fibres lisses circulaires, puis une exagération des contractions des fibres longitudinales. Enfin ils trouvent que l'huile de ricin exagère aussi les mouvements du gros intestin.

En 1913, R. Glénard [58] met au point une méthode d'investigation pour l'étude des mouvements intestinaux. L'intestin grêle, isolé du corps de l'animal, est immergé dans un bain de sérum physiologique à 37° et les vaisseaux sont perfusés par du liquide de Locke oxygéné. Dans ces conditions, il se manifeste des mouvements comparables aux mouvements qui se produisent chez l'animal vivant. Leur enregistrement se fait d'une manière très exacte au moyen de la cinématographie. Après avoir recherché l'influence sur les contractions intestinales de différents facteurs : température, vitesse de perfusion, teneur en oxygène du liquide perfuseur..., et établi avec soin les conditions d'expérimentation, Glénard étudie l'action de toute une série de substances sur les mouvements intestinaux. Il constate, en particulier, que l'huile de ricin introduite dans la lumière intestinale active d'une manière très marquée les contractions, contrairement aux huiles non purgatives.

Récemment (1935), R. Lecoq et J. Savare [93] ont publié une théorie nouvelle concernant le mécanisme d'action de l'huile de ricin. Pour ces auteurs, l'huile de ricin constitue un facteur de déséquilibre alimentaire. En effet, introduite en forte proportion dans le régime d'un pigeon, elle entraîne l'apparition plus ou moins rapide de crises polynévritiques, en dépit de l'addition à la ration de fortes doses de vitamine B. Au contraire, administrée en proportion plus faible, elle est utilisée par l'organisme animal comme les autres huiles. Lecoq et Savare attribuent à ce déséquilibre alimentaire les propriétés purgatives de cette substance.

Il semble toutefois difficile d'attribuer à l'action déséquilibrante de l'huile de ricin, qui se manifeste par des crises de polynévrite apparaissant chez le pigeon au bout d'une vingtaine de jours, l'action purgative qui se produit en l'espace de quelques heures. En ce qui concerne plus spécialement l'huile de ricin, dont l'action sur le tube digestif est sans conteste plus énergique que celle d'autres substances déséquilibrantes telles que le lactose, la manne, la gomme du Sénégal ou la sorbite, il nous paraît plus logique de considérer l'action purgative non comme l'effet, mais comme la cause de l'action déséquilibrante. Qui dit, en effet, purgation dit inhibition partielle ou totale de la résorption intestinale — les chiffres que nous donnerons dans

la suite apporteront d'ailleurs quelques précisions à ce sujet — et il n'y a rien d'étonnant à ce que l'administration quotidienne d'une dose relativement forte d'huile de ricin (7 g. 50 pour un pigeon) trouble la résorption des substances nutritives au point de créer un déséquilibre alimentaire. Nous verrons par la suite, et c'est un point qu'il serait intéressant d'élucider, que l'action purgative de l'huile de ricin se manifeste par une action de « tout ou rien », les doses faibles paraissant sans aucune action. Il est donc probable que cette huile, prise à dose modérée, n'entrave pas la résorption des aliments ingérés, ce qui expliquerait l'absence de troubles de carence observée dans ce cas.

Comme on peut le voir par l'exposé ci-dessus, c'est surtout l'action stimulante exercée par l'huile de ricin sur le péristaltisme intestinal qui a retenu l'attention des différents auteurs. Et l'on ne trouve de théorie satisfaisante ni sur la cause ni sur le mécanisme du phénomène. Nous allons reprendre le problème, l'examiner sous différents points de vue et essayer de voir si les faits que l'expérience aura permis d'accumuler ne sont pas susceptibles d'apporter des solutions au moins partielles à la question que nous avons posée.

CHAPITRE II

Influence des anesthésiques : Difficulté de l'étude des purgatifs.

L'expérimentation sur l'homme ou sur l'animal intact a suffi jusqu'à présent à nos recherches. Mais l'étude du mécanisme d'action de l'huile de ricin va exiger des opérations impraticables chez l'animal non anesthésié. Il convient donc, avant d'expérimenter sur des sujets anesthésiés, de vérifier s'ils sont susceptibles d'être employés pour cette étude ou si, au contraire, l'anesthésie modifie les conditions physiologiques normales au point de rendre ce procédé inutilisable.

Les expériences suivantes ont été effectuées sur des rats préalablement étalonnés, qui réagissaient tous à une dose de 1/2 cc. d'huile de ricin en un temps compris entre 1/2 heure et une heure.

Expérience n° 9. — Nous avons fait ingérer à deux rats 1/2 cc. d'huile de ricin. Puis, nous leur avons fait inhaler pendant 3 h. 1/2 des vapeurs d'éther. A ce moment, nous avons cessé l'anesthésie et nous avons continué à les observer pendant 1 h. 3/4. Les deux animaux n'ont pas été purgés. A deux autres rats ayant absorbé la même dose d'huile, nous avons fait une injection intrapéritonéale de somnifène et, en 4 h. 1/4, nous n'avons constaté aucune défécation. Deux rats ont été anesthésiés à l'uréthane, deux au chloral; là encore, aucune selle n'a été observée. Nous avons laissé passer quelques jours, nous avons repris les animaux survivants et nous leur avons administré 1/2 cc. d'huile de ricin. Tous ont présenté des selles liquides dans un laps de temps compris entre 1 heure et 3 heures. L'apparition de selles liquides ne se produit donc pas chez un animal anesthésié.

Nous avons cherché à savoir si cette absence de selles liquides ne tenait pas à un défaut de saponification de l'huile au niveau du duodénum. Nous avons fait absorber à deux rats 0 cc. 5 d'acide ricinoléique; aussitôt après injection, ces animaux ont reçu une injection intrapéritonéale de somnifène. Observés pendant 4 h. 1/2, ils n'ont pas été purgés (*expér. n° 10*).

Nous avons alors recherché en quel endroit du tube digestif se trouvait l'huile de ricin après un certain temps d'anesthésie.

Expérience n° 11. — Deux rats ayant absorbé 1/2 cc. d'huile de ricin ont reçu une injection intrapéritonéale de somnifène: une heure après le début de l'anesthésie, nous avons sacrifié l'un de ces animaux et nous avons retrouvé toute l'huile dans l'estomac. L'autre animal, sacrifié après quatre heures d'anesthésie, ne présentait pas non plus de globules gras dans le grêle.

Mais l'émission de selles liquides se produit-elle dans le cas où l'huile a déjà franchi le pylore au moment où l'animal reçoit l'anesthésique?

Expérience n° 12. — Nous avons pris sept rats et à tous nous avons donné 0 cc. d'huile de ricin. Puis, nous les avons anesthésiés chacun à intervalles réguliers : le premier 1/4 d'heure après l'ingestion de l'huile, le second 1/2 heure après, les autres 3/4 d'heure, 1 heure et 2 heures après. A part un rat, qui a eu des selles liquides avant d'être anesthésié, les six autres n'ont pas été purgés dans un délai de quatre heures. A ce moment, nous les avons sacrifiés et autopsiés. Chez trois d'entre eux, le grêle contenait des globules gras. Ainsi l'anesthésie a pour effet d'arrêter la progression du contenu stomacal et intestinal la cause étant, selon toute vraisemblance, l'inhibition des mouvements péristaltiques. L'expérience suivante confirme cette hypothèse.

Expérience n° 13. — A un rat de 130 grammes, nous avons fait une injection intrapéritonéale d'uréthane à raison de 1 milligramme par gramme d'animal. Après laparatomie médiane, nous avons pratiqué une boutonnière dans le grêle quelques centimètres avant le caecum. On y introduit une canule destinée à évacuer le contenu intestinal. Puis nous avons injecté au-dessous du pylore 0 cc. 2 d'huile d'olive. Nous avons refermé l'animal en laissant la canule communiquer avec l'extérieur. Nous avons observé le rat une heure et nous n'avons vu aucun

globule huileux apparaître à la canule. Nous avons ouvert à nouveau l'animal et nous lui avons injecté au pylore 0 cc. 2 d'huile de ricin. Dans les deux heures qui ont suivi, aucun globule gras n'a été rejeté à l'extérieur. On en conclut que les mouvements péristaltiques ont été sinon complètement supprimés, du moins très ralentis. Cette influence des anesthésiques sur les contractions intestinales a été soulignée récemment par Hjalmar E. Carlson [37]. Cet auteur a étudié « l'action des pré-narcotiques et des anesthésiques sur le péristaltisme de l'intestin grêle » et il a montré notamment que l'éther et le chloroforme diminuaient le tonus de l'intestin et ralentissaient considérablement le péristaltisme.

Un dernier point a été examiné : l'anesthésie empêche-t-elle l'absorption des graisses ?

Expérience n° 14. — Nous avons préparé une émulsion aqueuse d'huile d'olive à l'aide d'une solution décimale de soude. Nous avons donné 1 cc. de cette émulsion à deux rats, que nous avons anesthésiés au somnifène aussitôt après. Après 1 heure et 2 h. 20, nous les avons sacrifiés. A l'autopsie, les chylifères étaient visibles, ce qui permet de dire que l'anesthésie n'entrave pas l'absorption des lipides.

En résumé, l'anesthésie inhibe, sinon totalement, du moins dans une très forte mesure, le péristaltisme intestinal. Elle supprime par conséquent le test que nous avons adopté pour l'étude de l'action purgative de l'huile de ricin. Nous serons donc astreints à la nécessité de pratiquer nos expérimentations sur des animaux non soumis à l'action des anesthésiques toutes les fois que l'action purgative devra être mise en évidence par l'émission prématurée de selles liquides.

CHAPITRE III

Les méthodes générales d'étude des purgatifs.

L'étude de l'action physiologique des purgatifs présente un certain nombre de difficultés qui découlent des modalités de cette action, variables suivant les substances considérées. A l'opposé des médicaments qui agissent sur un territoire nettement délimité de l'organisme (anesthésiques locaux, hypnotiques, vaso-constricteurs, mydriatiques, etc...), les purgatifs exercent leur action sur toute l'étendue de l'intestin grêle ou du colon, et tandis que l'action physiologique des médicaments précités est relativement rapide, l'effet purgatif, mis en évidence par l'apparition prématurée de selles liquides, ne peut être décelé qu'au bout d'un temps assez long (30 minutes au moins).

Les purgatifs peuvent agir de trois façons différentes : soit en accélérant les mouvements péristaltiques, soit en diminuant la résorption, soit au contraire en augmentant la sécrétion intestinale. Ces trois modalités peuvent d'ailleurs se produire simultanément, sinon corrélativement. En effet, l'accélération du péristaltisme empêche la résorption de se faire normalement, et inversement le retard à la résorption ou l'accroissement des sécrétions provoque une excitation du péristaltisme.

Nous voyons par là les difficultés que comporte l'étude physiologique des purgatifs, en particulier dans le cas où leur effet se traduit par des modifications de la sécrétion et de l'absorption intestinale, phénomènes dont le mécanisme est encore loin d'être élucidé.

Avant d'exposer le détail de nos expériences, nous allons passer en revue les méthodes générales dont le physiologiste dispose pour l'étude des purgatifs.

§ I. — PROCÉDÉS D'INVESTIGATION CHEZ L'ANIMAL INTACT.

Chez l'animal intact, le phénomène le plus facile à constater après l'administration d'un purgatif est de toute évidence l'expulsion prématurée des fèces liquides ou semi-liquides. C'est celui que nous avons employé dans la recherche du principe actif de l'huile de ricin. Les renseignements qu'il fournit sont d'ailleurs assez sommaires. On peut dire que la constatation de l'élimination de selles liquides permet d'affirmer que la substance est purgative et que plus l'émission des selles est précoce, plus la substance est active.

Des précisions plus grandes sont données par la radioscopie et la radiographie. L'examen aux rayons X permet, en effet, d'acquérir une notion assez exacte des contractions intestinales normales et des contractions consécutives à l'ingestion de la substance à étudier. Il renseigne encore sur le temps de séjour dans les diverses parties du tube digestif. Entre les mains d'expérimentateurs avertis, ce procédé d'étude donne des résultats intéressants, et les travaux de Cannon [30 à 35] et Magnus [102] en particulier en sont une preuve. Mais cette méthode demande une grande habitude, les images sur l'écran étant toujours un peu floues et leur lecture difficile. De plus, il faut opérer sur des animaux ayant une certaine taille, le chien et le chat, par exemple. Les rats, et à plus forte raison les souris, sont inutilisables.

Loewe et Faure [98] ont indiqué une technique qui n'exige qu'un matériel d'étude courant et qui a l'avantage de mettre en œuvre un grand nombre d'animaux : le résultat final est donc une moyenne et acquiert par là une valeur incontestable. Ces auteurs déterminent la vitesse de progression du contenu intestinal en donnant à des souris un mélange de charbon animal et d'encre de Chine. Après un certain temps, le tube digestif est prélevé et l'étendue colorée mesurée. D'autres souris reçoivent le même mélange additionné de la substance purgative et sont sacrifiées au bout du même temps ; on mesure le segment coloré. Pour comparer les résultats, on rapporte la longueur colorée à la longueur totale du grêle. En répétant l'expérience sur beaucoup d'animaux et en faisant la moyenne des chiffres obtenus, on peut avoir une idée de l'activité du purgatif considéré.

§ II. — PROCÉDÉS D'INVESTIGATION CHEZ L'ANIMAL OPÉRÉ.

L'examen de l'intestin peut être facilité par des artifices opératoires. Un moyen assez commode, mais à la vérité assez cruel, est la « fenêtre abdominale ». Il consiste à remplacer la paroi de l'abdomen d'un animal (chien ou chat) par une plaque de celluloid et à observer à travers cette paroi transparente le comportement des anses intestinales. Cette opération n'est pas pratiquée sans une forte proportion d'insuccès, mais on peut tout de même obtenir un certain nombre d'animaux survivants, qui sont des plus précieux dans une étude telle que la nôtre. Ce procédé a servi à Lenz [95] pour étudier l'action des purgatifs anthraquinoniques sur les mouvements du colon.

Nous avons exposé plus haut la technique de Hess [72], dont Brandl et Tappeiner ont su tirer parti dans l'étude de plusieurs purgatifs. Rappelons qu'elle consiste à introduire dans le duodénum d'un chien, au moyen d'une fistule stomacale, un ballon de caoutchouc rempli d'eau et relié à un tube de caoutchouc gradué. Les mouvements péristaltiques du grêle font avancer le ballon et cette progression est fonction de la longueur d'onde et de la force des contractions. Ces deux facteurs sont mesurés d'une part par la longueur du tube entraînée dans le grêle en un temps donné, et d'autre part par le poids qu'il faut appliquer à l'extrémité libre du tuyau pour empêcher toute progression. On emploie un tuyau double, le tube intérieur étant en communication avec le ballon, le tube extérieur servant à introduire le purgatif dans l'intestin, dispositif qui permet de se rendre compte sur un même animal de l'action stimulante d'une drogue sur les mouvements du grêle.

Citons encore, dans ce groupe de procédés, la fistule de Thiry-Vella, dont voici le protocole : on choisit une anse intestinale qu'on isole par une double section, et on rétablit la continuité du grêle. L'anse isolée, dont les connexions vasculaires et nerveuses sont respectées, est fermée à une extrémité, tandis que l'autre est abouchée à une boutonnière pratiquée dans la peau. Ce procédé permet de mettre en évidence les actions susceptibles de se produire à distance soit par voie nerveuse, soit par voie humorale : ainsi, en introduisant un

ballon de caoutchouc plein d'eau dans la lumière de l'anse, on peut étudier l'action à distance de la substance purgative sur les mouvements intestinaux; en recueillant le liquide qui s'écoule de la fistule, on peut étudier l'influence à distance de la drogue sur la sécrétion des glandes de Lieberkühn.

§ III. — PROCÉDÉS D'INVESTIGATION SUR L'INTESTIN EN SURVIE.

Nous en aurons terminé avec l'exposé des procédés d'investigation que nous avons à notre disposition lorsque nous aurons indiqué un troisième groupe de méthodes, dont l'usage est d'ailleurs courant en physiologie et pas du tout spécifique de l'action des purgatifs, mais qui sont d'une réalisation commode et peuvent être employées avec avantage dans l'étude que nous avons en vue. Nous voulons parler des méthodes qui utilisent les organes en survie dans un liquide nutritif artificiel.

En premier lieu, nous signalerons la méthode de « l'intestin isolé » de Magnus [101]. On prélève une anse intestinale chez un animal sacrifié peu de temps auparavant (rat, cobaye, lapin ou chat) et on l'immerge aussitôt dans un bain de Tyrode oxygéné maintenu à 37°. Une extrémité est attachée à un support fixe, l'autre est reliée au moyen d'un fil à un levier qui transmet les contractions du segment intestinal à un style inscripteur. Le purgatif à étudier est introduit dans le bain sous une forme soluble. Bien que ce procédé s'éloigne notablement des conditions physiologiques, puisqu'il ne laisse subsister que l'innervation autonome de l'intestin, il est cependant susceptible de donner des résultats intéressants sur le mécanisme nerveux de l'action purgative.

La seconde méthode est « l'intestin perfusé » de R. Glénard [58]. On opère de préférence sur le lapin. Après l'avoir sacrifié par section des carotides, on ouvre sa cavité abdominale et on choisit une anse de longueur aussi grande que possible, située dans la partie moyenne du grêle : on repère la ramification de l'artère mésentérique qui irrigue le segment en question, on la dénude le plus haut possible, on l'incise, et on introduit dans son bout périphérique une fine canule de verre. On sectionne ensuite la veine mésentérique. L'anse intestinale est alors pré-

levée avec tout le territoire irrigué et immergée aussitôt dans un bain de sérum physiologique à 38°. La canule artérielle est mise en communication avec un réservoir de liquide nutritif artificiel oxygéné, liquide de Locke par exemple, qui chasse le sang du système vasculaire. On fixe encore une grosse canule à chaque extrémité de l'intestin, et on le transporte dans une cuve d'examen remplie de sérum salé à 8 pour 1.000. Le liquide de perfusion, après avoir circulé dans les capillaires de l'intestin, s'écoule par la veine mésentérique. Ainsi perfusé, l'intestin présente des mouvements analogues à ceux qui se produisent chez l'animal vivant. On peut alors étudier facilement l'action d'un purgatif en l'introduisant dans la lumière intestinale et en observant les contractions. On peut aussi étudier la progression du chyme en introduisant à l'intérieur de l'empois d'amidon coloré au carmin. Les mouvements sont enregistrés très fidèlement par cinématographie. Ce procédé présente l'avantage de mettre en œuvre une grande longueur de grêle au lieu d'un segment assez court comme dans la méthode de Magnus. Toutefois, comme le précédent, il a le grave inconvénient de modifier l'innervation de l'intestin, et c'est pourquoi Glénard pratique également la perfusion des anses intestinales *in situ* chez l'animal anesthésié. Comme le lavage au Tyrode élimine l'anesthésique, ce procédé peut être d'un grand intérêt pour nous à qui les expériences sur animaux anesthésiés sont refusées, et nous l'utiliserons dans notre étude.

CHAPITRE IV

Influence de l'huile de ricin sur les mouvements de l'intestin.

§ I. — L'HUILE DE RICIN ACCÉLÈRE LE TRANSIT INTESTINAL.

Le premier point que nous allons envisager est l'action de l'huile de ricin sur les mouvements de l'intestin. Dans cette étude, il nous a tout d'abord semblé que les renseignements les plus précis nous seraient donnés par la méthode de la « fenêtre abdominale ». Nous avons donc pratiqué cette opération sur des rats de la manière suivante :

Expérience n° 15. — On commence par préparer une plaque de cellulôïd de dimensions convenables et on l'immerge pendant 24 heures dans une solution de bichlorure de mercure pour la désinfecter. Au moment de l'emploi, on la rince dans l'eau distillée stérile. L'opération proprement dite s'exécute d'une manière rigoureusement aseptique. La région abdominale de l'animal est rasée, nettoyée avec soin à l'eau savonneuse et badigeonnée à la teinture d'iode. Puis le rat est anesthésié, de préférence au moyen d'une injection intrapéritonéale de somnifène qui donne une bonne résolution musculaire. On pratique, avec les précautions habituelles d'asepsie, une fenêtre rectangulaire dans le plan cutané, et une seconde un peu plus petite dans le plan musculaire et péritonéal. On suture la plaque de cellulôïd à la couche musculaire et on rabat la peau sur les bords de la fenêtre. On assure la fermeture hermétique de la cavité péritonéale au moyen d'une couche de collodion. Après l'opération, le rat est laissé 24 heures à jeûn. Puis le deuxième jour, on lui donne du lait chaud. Et peu à peu on le ramène à son régime normal. La mortalité est très élevée. Nous avons pratiqué un

grand nombre d'opérations et peu de rats ont survécu. De plus, ils restent très affaiblis. Aussi, lorsque nous avons voulu examiner les mouvements intestinaux, nous n'avons vu que de rares contractions. Nous avons pu toutefois constater, après administration de lait, des mouvements de brassage assez réguliers. L'ingestion de 1/2 cc. d'huile de ricin provoque l'apparition de quelques mouvements péristaltiques présentant une assez faible longueur de propagation. Un fait intéressant mérite d'être noté : les vaisseaux de la paroi de l'intestin présentent une vaso-dilatation très nette; les anses du grêle sont congestionnées. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point quand nous parlerons de l'action intime de l'huile de ricin. Dans aucun cas, les rats n'ont été purgés. La même opération, tentée sur deux chats, n'a pas réussi.

Devant les difficultés présentées par cette méthode, nous avons essayé de résoudre le problème par un autre moyen, et nous nous sommes adressés au procédé indiqué par Loewe et Faure [98], qui consiste à mettre en évidence la vitesse du transit intestinal en sacrifiant à des temps différents des souris ayant ingéré des aliments additionnés d'une substance colorante ou de poudre de charbon.

Voici le détail de nos expériences :

Expérience n° 16. — 1° On commence par étudier le transit normal chez des souris à jeûn depuis une vingtaine d'heures et dont le poids varie entre 15 et 20 grammes. On prépare extemporanément le mélange suivant :

Fariné	5 grammes.
Charbon	5 —
Eau	25 —

A chaque souris on fait absorber 0 cc. 3 de ce mélange. Puis, à intervalles réguliers, 5, 15, 30, 45, 60, 120 minutes, on en sacrifie un certain nombre que l'on autopsie. On note pour chaque animal :

- a) Le degré de coloration du contenu stomacal ;
- b) La longueur totale du grêle ;
- c) La longueur maximum atteinte par le mélange ;
- d) La somme des espaces colorés dans le grêle ;

- e) Le degré de coloration du contenu du caecum ;
- f) La présence du mélange dans le colon (Tableau II).

2° On étudie sur des souris de même poids et à l'état de jeûne, le transit du même mélange après ingestion consécutive de 0 cc. 1 d'huile de ricin. On sacrifie aux mêmes intervalles (Tableau III).

TABLEAU II. — *Transit normal.*

Durée de l'expérience (minutes).	Poids de la souris.	Degré de coloration du contenu stomacal.	Longueur totale du grêle.	Longueur atteinte par le mélange.	Pourcentage.	Somme des espaces colorés.	Pourcentage.	Degré de coloration du contenu du caecum.	Présence du mélange dans le colon.
	(g.)		(cm.)	(cm.)		(cm.)			
5	21	noir	41	20	49	20	49	—	—
	16	noir	45	20	44	19	42	—	—
	15	très noir	36	15	41,5	13	36	—	—
	19	»	47	10	21	10	21	—	—
	16	»	44	19	43	11	25	—	—
	24	»	46	16,5	36	13	28	—	—
					39 (1)		33,5		
15	17	très noir	30,5	16	52	7	23	—	—
	24	»	43	23	53	12	28	—	—
	16	»	39,5	22,5	57	13	33	—	—
	18	»	40	19,5	49	11	27,5	—	—
	19	»	42	18	43	10	24	—	—
					51		27		
30	15	noir	44	43	98	23,5	53	—	—
	18	très noir	40	23	57,5	12	30	—	—
	24	noir	45	37	82	22	49	—	—
	18	très noir	40	20	50	13	32,5	—	—
	16	très noir	37	24	65	8	22	—	—
	17	noir	45	33	73	18	40	—	—
	16	très noir	44	25	57	11	25	—	—
					69		36		
45	18	noir	37	34	92	16	43	—	—
	23	très noir	43	25,5	59	12	28	—	—
	15	»	37	24,5	66	6	16	—	—
	22	»	41	34,5	84	15	36,5	—	—
	16	noir	36	31	86	18	50	—	—
	14	»	38	31	82	21	55	—	—
	12	»	39	31	79,5	20	51	—	—
					78		40		
60	17	très noir	35	32	92	11	32	—	—
	15	très noir	37	30	81	10	27	—	—
	13	noir	42	42	100	24	57	un peu noir	+
	15	»	42	42	100	22	52	»	+
	19	très noir	36	35	97	12	33	—	—
	14	»	40	37,5	94	14	35	—	—
					94		39,5		
120	20	plus très noir	39	39	100	14	36	très noir	+
	19	»	42	42	100	15	36	»	+
	18	»	38	38	100	9	24	»	+
	20	très noir	43	43	100	7	16	noir	+
	24	»	54	54	100	14	26	un peu noir	+
					100		28		

(1) Les chiffres gras indiquent la moyenne des expériences effectuées.

TABLEAU III. — *Transit après ingestion d'huile de ricin.*

Durée de l'expérience (minutes).	Poids de la souris.	Degré de coloration du contenu stomacal.	Longueur totale du grêle.	Longueur atteinte par le mélange.	Pourcentage.	Somme des espaces colorés.	Pourcentage.	Degré de coloration du contenu du caecum.	Présence du mélange dans le colon.	Présence de selles liquides.
	(g.)		(cm.)	(cm.)		(cm.)				
5	22	noir	41	20	49	20	49	—	—	—
	17	très noir	32	13,5	42	9,5	30	—	—	—
	18	»	37	14	38	12	32	—	—	—
	16	noir	43	20,5	48	20	46,5	—	—	—
	21	»	50	22	44	21	42	—	—	—
	13	»	38	19	50	17	45	—	—	—
	15	très noir	41	16,5	40	13	32	—	—	—
	19	noir	49	22	45	21	43	—	—	—
					44,5		40			
15	21	noir	45	32	71	28	62	—	—	—
	22	»	35	34	97	33	94	—	—	—
	14	»	39	39	100	38	97	un peu noir	—	—
	13	très noir	38,5	33	86	12	31	—	—	—
	15	»	42	26	62	13	31	—	—	—
	17	»	39	25	64	14	36	—	—	—
	14	noir	42	26	62	19	45	—	—	—
	11	très noir	38	19	50	14	37	—	—	—
	13	noir	35	20	57	17	49	—	—	—
	21	»	45	30	66	19	42	—	—	—
					71,5		52,5			
30	13	noir	38	31	82	27	71	—	—	—
	18	»	36,5	34	93	23,5	64	—	—	—
	21	»	37	37	100	32	86	un peu noir	—	—
	16	»	42	39	93	30	71	—	—	—
	14	»	39,5	34	86	30	76	—	—	—
	16	»	35	33	94	23	66	—	—	—
	16	»	39	27	69	22	56	—	—	—
					88		70			
45	20	noir	48	48	100	31	65	un peu noir	—	—
	21	très noir	42	37	88	14	33	—	—	—
	16	noir	41	41	100	23	56	un peu noir	+	+
	16	»	43,5	30	69	20,5	47	—	—	—
	16	»	44	42,5	97	21	48	—	—	—
	18	»	40	39	97,5	37	92,5	—	—	—
					92		57			
60	23	noir	42	42	100	26	62	noir	+	—
	15	très noir	43	43	100	16	37	»	+	—
	15	»	38	30	79	24	63	—	+	—
	21	»	48	48	100	12	25	»	+	+
	13	noir	37,5	37,5	100	28	75	»	+	+
	16	»	41,4	41,5	100	32	77	»	+	+
	13,5	»	43	43	100	35	81	»	+	—
	16	»	36	36	100	21	58	»	+	—
					97		60			
120	13	noir	38	38	100	35	92	noir	+	+
	12	»	37	37	100	25	67,5	très noir	+	+
	13,5	»	37	37	100	32	86	noir	+	+
	14	»	37	37	100	27	73	»	+	+
	20	»	39	39	100	25	64	»	+	+
					100		76,5			

3° *Comparaison des résultats.* — Pour comparer les résultats, construisons les courbes suivantes : la figure 1 représente la longueur d'intestin grêle parcourue en fonction du temps par le mélange coloré seul (trait pointillé) et par le mélange coloré additionné d'huile de ricin (trait plein).

La figure 2 représente la longueur totale des segments colorés de l'intestin grêle en fonction du temps dans le cas du mélange seul et dans le cas du mélange additionné d'huile de ricin.

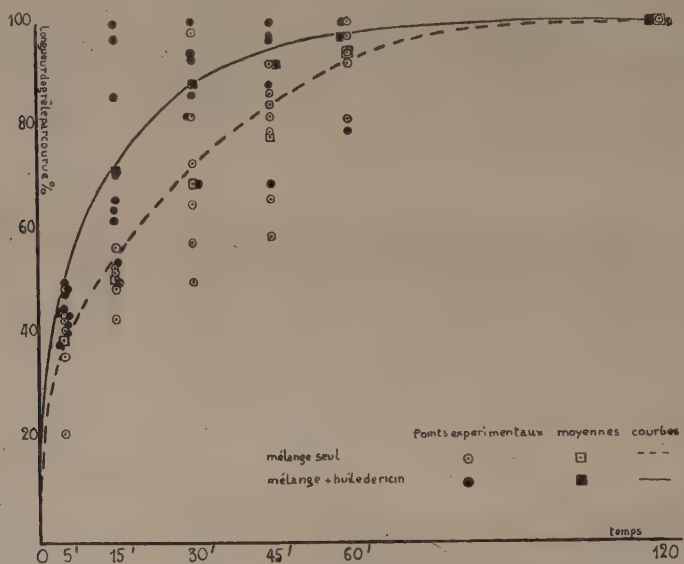


FIG. 1. — Longueur d'intestin grêle parcourue en fonction du temps chez la souris (en pourcentage de la longueur totale).

A. — L'examen de la figure 1 montre que l'huile de ricin accélère la progression du contenu intestinal principalement dans les premières portions du grêle. Mais on peut constater combien les résultats sont différents d'un animal à l'autre. Nous avons déjà attiré l'attention sur ce fait dans l'introduction.

B. — La figure 2 semble montrer qu'au bout d'un même temps la quantité du mélange passée dans l'intestin est plus grande dans le cas de l'huile de ricin que dans le cas normal. Ceci nous permet de conclure que l'ingestion d'huile de ricin provoque une évacuation plus rapide du contenu gastrique.

C. — Nous n'avons pu faire dans le colon les mêmes déterminations que dans le grêle. En effet, le gros intestin d'une souris mesure entre 6 et 8 centimètres de long. Or, dans le cas de l'huile de ricin, les matières ne séjournent pas longtemps entre le caecum et l'anus, et la position des crottes au moment où l'on sacrifie l'animal ne signifie rien.

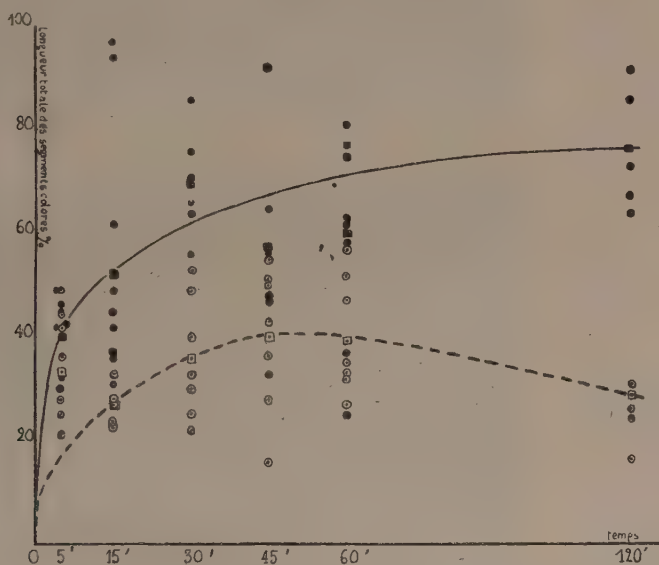


FIG. 2. — Longueur totale des segments colorés du grêle en fonction du temps chez la souris (en pourcentage de la longueur totale).

§ II. — ETUDE DU MÉCANISME DE L'ACCÉLÉRATION DES MOUVEMENTS INTESTINAUX.

Nous venons de voir que l'huile de ricin hâtait la progression du chyle. Mais par quel mécanisme? Nous avons essayé de résoudre cette question en faisant agir l'huile de ricin sur un intestin isolé d'abord, sur un intestin perfusé ensuite.

Expérience n° 17. — Sur un segment d'intestin de rat isolé, plongé dans un bain de Tyrode oxygéné à 37°, nous avons fait agir une solution aqueuse neutre de ricinoléate de sodium

au 1/10° préparée en suivant les indications de M. Picon (1). Une goutte de cette solution pour 100 cc. de Tyrode produit une baisse du tonus intestinal et une diminution de l'amplitude des contractions. Un centimètre cube détermine même l'inhibition complète des mouvements avec une baisse très notable du tonus (fig. 3). On en conclut que le ricinoléate de sodium n'exerce pas d'action péristaltogène sur l'intestin isolé (2).

Nous avons alors essayé de voir si ce médicament ne donnait pas naissance, lors de son séjour dans le tube digestif, à une substance qui, elle, agirait sur l'intestin.

Expérience n° 18. — Nous avons donc purgé plusieurs rats et nous les avons sacrifiés une fois que l'effet purgatif s'était manifesté. Leur intestin était prélevé rapidement et l'intérieur lavé soigneusement au liquide de Tyrode. C'est ce liquide de lavage qui était essayé sur l'intestin isolé d'un rat non purgé. Comme essai de contrôle, pour nous assurer qu'aucune substance perturbatrice existant dans un intestin normal n'était dissoute dans l'opération précédente, nous avons fait agir le Tyrode de lavage de l'intestin d'un rat non purgé. Dans les diverses expériences que nous avons ainsi exécutées, nous n'avons jamais constaté de contractions plus marquées; les graphiques accusent au contraire une diminution de l'intensité des contractions avec une baisse du tonus (fig. 4).

L'essai de l'huile de ricin sur l'intestin perfusé, selon la méthode de R. Glénard [58], ne nous a pas fourni de meilleurs résultats :

Expérience n° 19. — Nous nous sommes adressés au lapin qui, d'après Glénard, est l'animal de choix pour l'étude des mouvements intestinaux. L'appareil que nous avons employé (fig. 5) comprend deux thermostats réglés à 38°. Le premier contient la cuve d'examen, le second le réservoir du liquide de perfusion. La cuve d'examen est un cristalliseur en verre remplie aux trois

(1) On traite un certain poids d'acide ricinoléique par une quantité de soude alcoolique insuffisante pour le saturer complètement (la moitié de la quantité théorique nécessaire à la neutralisation exacte). Après évaporation de l'alcool, le ricinoléate acide de sodium dissous dans l'eau fournit des solutions sensiblement neutres qui peuvent être utilisées à différentes concentrations [127].

(2) Cette action paralysante du ricinoléate de sodium a été constatée par Meissner [105 bis] sur l'intestin isolé de lapin. D'après cet auteur, d'autres purgatifs tels que les extraits de bourdaine et de séné agissent de même. Gordonoff, Fuji et Sugimoto [59 bis] ont obtenu une action de même sens avec l'extrait de rhubarbe.

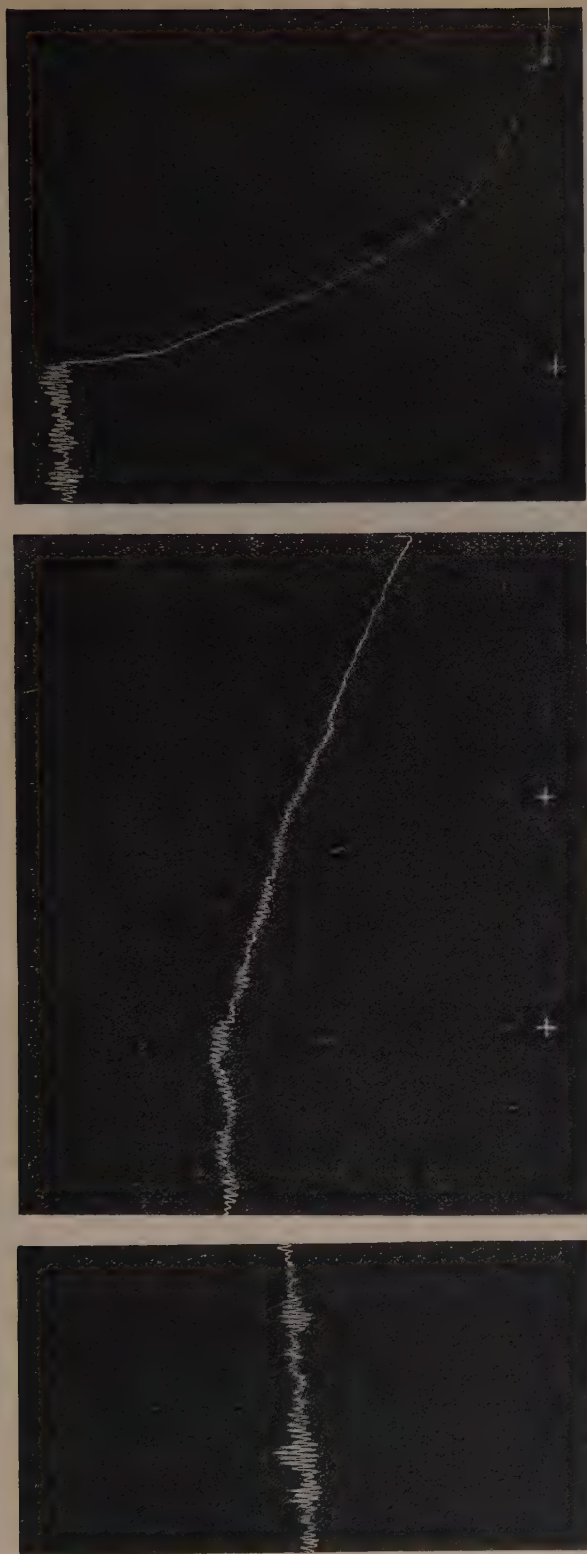


Fig. 3. — Action d'une solution de ricinoléate de sodium (pH. 7) sur un segment intestinal isolé du rat.

1. Tracé normal.
2. Action de 1 goutte et 2 gouttes d'une solution au 1/10^e de ricinoléate.
3. Action de 1 centimètre cube de la même solution.

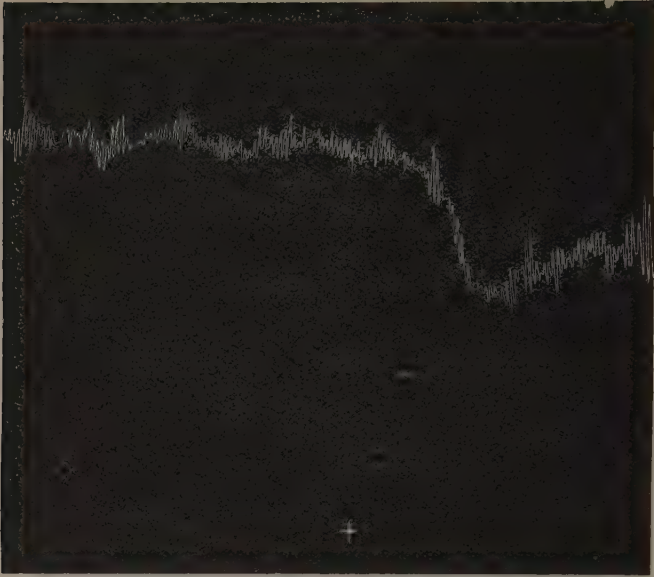


FIG. 4. — Segment intestinal isolé de rat :
action du contenu intestinal d'un rat purgé sur les mouvements normaux.

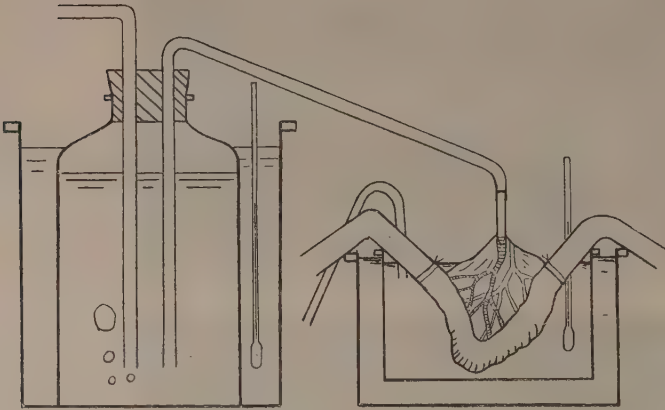


FIG. 5. — Schéma de l'appareil employé pour la perfusion intestinale,
suivant la technique de R. GLÉNARD.

quarts de liquide de Tyrode. Les anses intestinales, soutenues par deux gros tubes de verre fixés à chaque extrémité, flottent librement dans ce bain. Le réservoir du liquide de perfusion est un flacon de deux litres dont le bouchon est traversé par deux tubes. L'un apporte le Tyrode à la canule artérielle; l'autre, plongeant dans le liquide, est mis en communication avec une petite pompe à air qui assure d'une part l'oxygénation du liquide perfuseur et produit, d'autre part, la pression nécessaire pour établir le courant de perfusion (4 cm. de mercure).

On commence par sacrifier le lapin par section des carotides. On ouvre de suite sa cavité abdominale et on choisit dans la partie jéjunale de l'intestin une anse aussi longue que possible (1). Puis on repère parmi les vaisseaux un rameau principal de l'artère mésentérique, que l'on dénude le plus haut possible et que l'on incise en V. Dans le bout périphérique, on introduit une fine canule de verre. La veine mésentérique est sectionnée à son tour. On sépare ensuite la portion de l'intestin irriguée par les ramifications de l'artère et on transporte le tout dans un récipient rempli de liquide de Tyrode à 38°. A l'aide d'un entonnoir plein du même liquide et dont la douille est munie d'un tube de caoutchouc, on lave de suite le système vasculaire, en évitant soigneusement l'introduction de bulles d'air. On fixe aux deux extrémités de l'ansé un gros tube de verre recourbé à angle droit, et on porte l'intestin dans la cuve d'examen, où l'on adapte à la canule artérielle le tube de caoutchouc qui la reliera au réservoir de l'appareil de perfusion.

Les préparatifs étant alors terminés, on introduit dans l'intestin de l'empois d'amidon de consistance assez épaisse et coloré par du carmin. Puis on examine la nature des contractions qui se produisent. On constate de nombreux mouvements de brassage qui divisent l'intestin en petits segments à peu près égaux et dont la naissance et la disparition se produisent d'une manière rythmique. On observe aussi, mais plus rarement, des mouvements péristaltiques, d'intensité variable, qui font progresser le contenu des anses grêles, et des mouvements de balancement qui résulte de la contraction des fibres longitudinales et qui constituent les mouvements pendulaires. Grâce à ces différentes con-

(1) L'intestin perfusé, mesuré après notre expérience, avait une longueur de 1 m. 20.

tractions, on voit apparaître à l'extrémité inférieure de l'intestin des granulations rouges cinq minutes après leur entrée par l'extrémité supérieure. Quand tout le mélange a été rejeté, on introduit par le bout oral de l'intestin 3 cc. d'huile de ricin colorée en vert. L'allure générale des contractions n'est guère changée ; leur fréquence n'est pas augmentée. Il s'écoule également cinq minutes avant de voir apparaître à l'extrémité inférieure des globules gras colorés en vert. L'introduction de 1 cc. du mélange à parties égales d'huile de ricin et des acides gras totaux de cette huile dans la lumière intestinale ne produit pas non plus d'augmentation des mouvements ou d'accélération du transit.

Ainsi l'augmentation des contractions de l'intestin sous l'influence de l'huile de ricin, qui se manifeste *in vivo* par la progression plus rapide du chyle, n'est pas due à l'excitation du système nerveux intrinsèque de l'intestin, puisque ni l'intestin isolé, ni l'intestin perfusé ne présentent de mouvements accrus quand on les met artificiellement en présence du médicament en question.

Les expériences précédentes ont le grave inconvénient de s'éloigner notablement des conditions physiologiques. La suppression de l'innervation extrinsèque de l'intestin dans la méthode de Glénard est une double cause d'erreur. D'abord le rythme du mouvement est accéléré par rapport au rythme normal. Et, d'autre part, la perméabilité de l'intestin se trouve totalement modifiée par suite de la suppression du système frénateur issu des plexus coeliaque et mésentérique supérieur. On constate, en effet, une action du même ordre que celle décrite par A. Moreau [111] chez l'animal vivant : la section des filets nerveux afférents à un segment intestinal isolé provoque, au bout d'un certain temps, la sécrétion d'un liquide ou « suc paralytique » dont la nature a été assez discutée. D'après les expériences de H. Rouvière et G. Valette [140], il semble que ce liquide prend naissance par transsudation du plasma au niveau de la paroi des capillaires, à la suite de la vaso-dilatation produite par la section des filets nerveux. On en conclut que les phénomènes de résorption intestinale sont totalement modifiés par la suppression des connexions nerveuses avec les plexus. Or, on constate qu'un intestin perfusé est toujours rempli de liquide, aspect qui ne se rencontre jamais *in vivo*, même sur un animal en digestion. On est donc en pré-

sence d'une sorte de « sécrétion paralytique » semblable à celle qu'a observée Moreau dans un segment intestinal énérvé. Dans ces conditions, il nous a semblé intéressant de pratiquer une perfusion intestinale *in situ*, et nous nous sommes adressés au chat comme animal d'expérience.

Expérience n° 20. — Nous avons préparé à l'avance les deux solutions suivantes :

1° Solution A : nous avons porté pendant deux heures, à l'étuve à 37°, un mélange de 10 grammes d'huile d'olive, 0,50 grammes de pancréatine et 100 grammes d'une solution $\frac{N}{20}$ de phosphate de sodium.

2° Solution B : nous avons traité de l'huile de ricin de la même manière.

La préparation de l'animal s'est effectuée comme suit : à un chat pesant 2 kg. 900, à jeun depuis 24 heures, nous avons injecté 0 cc. 90 de somnifène par voie intrapéritonéale. Après laparotomie, nous avons repéré l'artère mésentérique dans laquelle nous avons introduit la canule amenant le liquide de Tyrode oxygéné et tiédi. On sectionne alors toutes les ramifications de la veine porte correspondant au territoire irrigué, pour permettre l'évacuation du liquide de perfusion.

Au fur et à mesure que le Tyrode chasse le sang contenu dans les capillaires, on voit les anses intestinales se décolorer progressivement. L'intestin est au repos et ne présente aucun mouvement. Dans une certaine portion exsangue de l'intestin, nous injectons 1/2 cc. de la solution A additionnée de 1/2 cc. de bile prélevée dans la vésicule du chat opéré. On ne constate aucune contraction nette. Dans un segment voisin, nous injectons 1/2 cc. de solution B, additionnée de 1/2 cc. de bile. Une minute après, on note l'apparition de mouvements de brassage qui deviennent de plus en plus énergiques. On injecte alors, dans un segment encore irrigué par le sang de l'animal, 1/2 cc. de solution B avec 1/2 cc. de bile. Les mouvements de brassage sont d'abord moins nets que dans le segment irrigué par le Tyrode, mais deviennent vite plus accentués. Le liquide perfuseur blanchit peu à peu l'anse. Les contractions persistent, et l'on voit apparaître des mouvements péristaltiques. La cadence

de ces diverses contractions est environ de 15 par minute. A aucun moment cependant on ne constate des formes telles que bagues, cordes, invaginations, c'est-à-dire des contractions très intenses comme Glénard en note pour certaines substances : chlorure de baryum, sulfate de sodium en solution concentrée, aloès, infusion de séné, etc...

Les résultats de cette expérience présentent un intérêt certain, car ils nous apportent la confirmation que l'huile de ricin produit une accélération des mouvements intestinaux.

Comme, d'autre part, nous n'avons pas constaté d'action péristaltogène en faisant agir l'huile de ricin sur l'intestin isolé ou perfusé *in vitro*, c'est-à-dire sur l'intestin privé de son innervation extrinsèque, nous devons admettre que le mécanisme nerveux de l'action purgative, si mécanisme nerveux il y a, n'est pas d'origine périphérique

La démonstration directe de ce mode d'action pourrait être faite, semblerait-il à première vue, en étudiant l'effet du purgatif sur un animal dont on aurait sectionné, au préalable, les filets nerveux du mésentère ou, plus simplement, le plexus mésentérique supérieur. Une complication surgirait alors du fait que l'intervention aurait pour effet de provoquer cette sécrétion paralytique dont il a déjà été question. Hallion et F. Bernard [66] ont obtenu des selles glaireuses chez le lapin et le chien par lésion des petits filets issus du plexus mésentérique. Hermann [69] a constaté que la destruction de la moelle produit parfois chez le chien une diarrhée abondante et persistante.

Tous ces faits font ressortir la difficulté qu'il y a à discerner le mécanisme nerveux de l'action des purgatifs. Nous verrons toutefois par la suite (Chap. VII) que l'action nerveuse peut être mise hors de cause, au moins pour certains effets de l'huile de ricin.

CHAPITRE V

Etude de la résorption intestinale.

§ I. — RÉSORPTION INTESTINALE DE L'HUILE DE RICIN « IN VIVO ».

Il est facile d'observer que les selles de sujets auxquels on a administré de l'huile de ricin à dose purgative renferment toujours des globules gras visibles à l'œil nu. La même observation peut être faite sur les animaux qui sont sensibles à l'action de ce médicament. Pour mettre ce phénomène en évidence, nous avons coloré de l'huile de ricin au moyen de chlorophylle et nous l'avons fait ingérer à des rats et des souris : dans les fèces nous avons retrouvé des globules gras colorés en vert.

Nous avons été frappés, d'autre part, par le fait que les chylifères de rats ou de souris purgés par l'huile de ricin ne présentent jamais l'aspect lactescent qui s'observe dans le cas général de la digestion des matières grasses. Il était donc permis de penser que la résorption de l'huile de ricin offrait certaines particularités.

Nous avons abordé cette étude par les méthodes histologiques et par les méthodes chimiques. Les résultats que nous avons obtenus sont concordants et démontrent la réalité d'une résorption de l'huile de ricin, à un degré relativement faible toutefois.

A. — Méthodes histologiques.

Expérience n° 21. — Nous avons pris deux rats de même poids. A l'un, nous avons fait absorber de l'huile d'olive (0 cc. 5) et nous l'avons sacrifié au bout de trois heures. L'autre a reçu

de l'huile de ricin (0 cc. 5) et a été tué après purgation au bout du même temps. Les intestins des deux animaux ont été prélevés et immergés dans du liquide de Bouin. Après fixation, nous avons pratiqué des coupes au microtome à congélation.

Nous avons coloré les graisses :

- a) Par l'acide osmique ;
- b) Par le Soudan III.

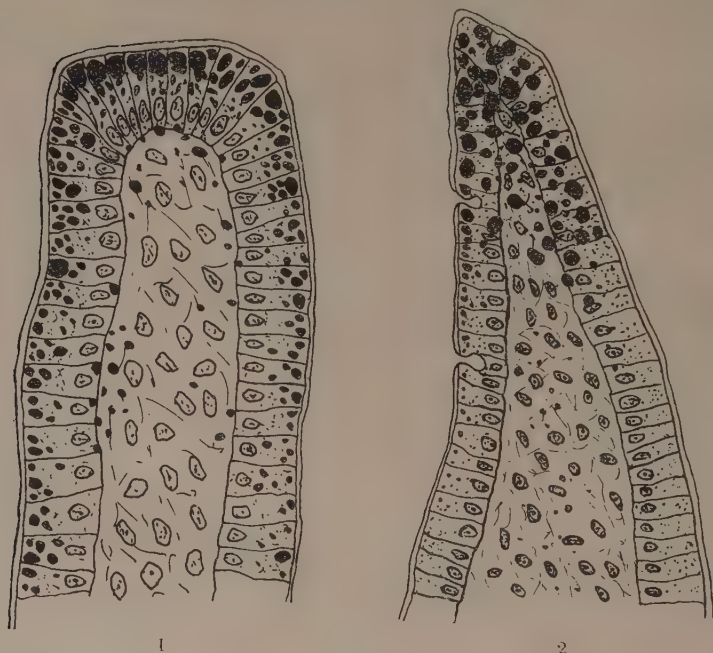


FIG. 6. — Absorption comparée de l'huile d'olive et de l'huile de ricin.
Aspect de la muqueuse intestinale du rat après imprégnation par l'acide osmique.

- 1. Huile d'olive.
- 2. Huile de ricin.

L'examen microscopique des coupes ainsi colorées permet de voir, dans les deux cas, des gouttelettes graisseuses dans la partie apicale des cellules épithéliales. Et cela est une preuve que les deux huiles sont résorbées. Mais alors que, dans le cas de l'huile d'olive, les gouttelettes graisseuses se trouvent réparties sur toute l'étendue de l'épithélium d'une villosité, elles sont localisées, dans le cas de l'huile de ricin, au sommet de chacune de ces villosités (fig. 6). Il semble donc que la résorption de l'huile de ricin soit moins intense que celle de l'huile d'olive.

L'étude chimique de ce phénomène a pu, comme nous allons le voir, fournir quelques précisions à ce sujet.

B. — *Méthodes chimiques.*

La résorption intestinale de l'huile de ricin, déjà mise en évidence par les méthodes histologiques, peut également être démontrée par les méthodes chimiques. L'étude du bilan des matières grasses chez un homme ayant absorbé une quantité connue d'huile purgative et ayant été soumis auparavant à un régime dépourvu autant que possible de graisses, a permis d'avoir une notion approximative du taux d'huile résorbée.

Voici le détail de notre expérience :

Expérience n° 22. — Le régime administré au sujet pendant trois jours a comporté exclusivement des viandes maigres grillées, des légumes et des pâtes cuits à l'eau, des fruits verts, du pain grillé, de l'eau. Un cachet de charbon, donné au début de l'institution de ce régime, a permis de délimiter les fèces correspondantes. On recueille la selle du troisième jour. Le lendemain, à 5 heures, le sujet absorbe 35 g. 36 d'huile de ricin. Quatre selles sont recueillies dans les 8 h. 40 qui ont suivi l'ingestion, la première à 7 h. 40, les autres à 9 h. 10, 11 h. 15 et 13 h. 40. Le jour suivant, il ne se produit aucune émission.

On procède alors, sur les différents échantillons recueillis, au dosage des graisses réparties sous les trois formes : graisses neutres, acides gras et savons. La technique employée a été celle de Rousselet [139] : la totalité des fèces est desséchée à l'étuve à 100° en présence de sulfate de sodium anhydre et de sable lavé. La masse pulvérisée et homogénéisée est épuisée au Soxhlet par l'éther anhydre. Le poids de l'extrait éthéré donne la somme : graisses neutres + acides gras + insaponifiable. Un dosage acidimétrique, pratiqué sur la solution éthérée de cet extrait, donne la proportion d'acides gras; on en déduit, par différence avec le total précédent, la somme : graisses neutres + insaponifiable. Le traitement du résidu d'épuisement par un excès d'alcool chlorhydrique suivi d'une extraction par l'éther fait passer en solution les acides gras provenant de la décomposition des savons; un nouveau dosage acidimétrique

donne la quantité d'acides gras, que l'on convertit en sels de sodium.

Nous avons procédé à ces déterminations, d'une part, sur les fèces recueillies avant l'absorption du purgatif et résultant de l'ingestion du régime pauvre en graisses ⁽¹⁾; d'autre part, sur chacune des quatre selles émises à la suite de l'administration d'une quantité exactement déterminée d'huile de ricin.

En ce qui concerne la façon d'exprimer les résultats des dosages, nous avons évalué, comme d'usage, les quantités d'acides gras et de savons trouvées dans les selles recueillies avant purgation en acide stéarique et en stéarate de sodium. Par contre, les résultats obtenus à partir des selles de purgation ont été exprimés en acide ricinoléique et ricinoléate de sodium, en tenant compte du fait que l'huile de ricin renferme 80 % environ de cet acide.

Les valeurs obtenues sont exposées dans les tableaux suivants :

TABLEAU IV. — *Selle avant purgation.*

Matières fraîches	Matières sèches	Eau %	MATIÈRES GRASSES		
			Graisses neutres + insaponifiable	Acides gras (en acide stéarique)	Savons (en stéarate de sodium)
(g.)	(g.)		(g.)	(g.)	(g.)
224	38	83,04	1,13	0,72	0,02

TABLEAU V. — *Selles après purgation.*

Selles	Matières fraîches	Matières sèches	Eau %	MATIÈRES GRASSES		
				Graisses neutres + insaponifiable	Acides gras (en acide ricinoléique)	Savons (en ricinoléate de sodium)
	(g.)	(g.)		(g.)	(g.)	(g.)
I	421	48	88,60	2,72	5,85	0,24
II	521	51	90,21	6,20	7,01	1,23
III	184	12	93,48	1,88	3,84	0,91
IV	52	3,5	93,27	0,40	0,49	0,36

(1) Même dans le cas d'un régime complètement dépourvu de graisses, institué depuis longtemps, les selles renferment toujours une graisse de composition constante et indépendante de l'alimentation, semblable, d'après Warren S. Sperry et W. R. Bloor, aux lipides du sang dont elle proviendrait [73 et 148 à 150].

Pour mettre en évidence les quantités respectives de graisses neutres, d'acides gras et de savons éliminées avant l'absorption d'huile et dans chacune des selles de purgation, nous donnons ci-dessous, pour chaque selle, les proportions de ces différents constituants exprimées en pourcentage de matière sèche.

TABEAU VI.

	Selle avant purgation	SELLES DE PURGATION			
		I	II	III	IV
	(g.)	(g.)	(g.)	(g.)	(g.)
Graisses neutres + insaponifiable.....	2,97	5,67	12,16	15,67	11,43
Acides gras.....	1,89	12,19	13,75	32	14
Savons.....	0,05	0,50	2,41	7,58	10,29

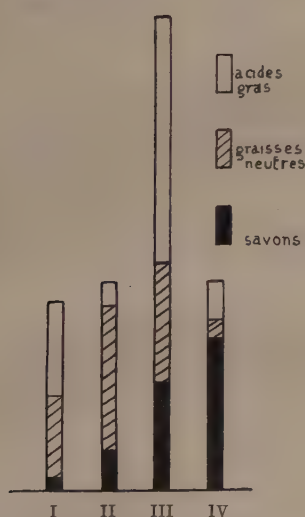


FIG. 7. — Proportions respectives des trois formes de graisses contenues dans les quatre selles de purgation.

La figure 7 représente les variations observées, la hauteur des colonnes étant proportionnelle au poids de substance trouvé dans chaque cas.

En considérant les chiffres indiqués au tableau V, on peut calculer la teneur en matières sèches et en matières grasses de la totalité des quatre selles de purgation; on en déduit la proportion de matières sèches sans graisses :

— Matières sèches..... 114,5

— Matières grasses :

Graisses neutres

+ insaponifiable.. 11,20

Acides gras..... 17,19

Savons..... 2,74

— Matières sèches sans graisses..... 83,37

Des résultats fournis par l'analyse des fèces recueillies avant purgation on peut déduire la proportion de graisses éliminées,

indépendamment de celles qui résultent de l'ingestion de l'huile de ricin :

— Matières sèches	38
— Matières grasses :	
Graisses neutres + insaponifiable.....	1,13
Acides gras.....	0,72
Savons	0,02
— Matières sèches sans graisses.....	36,13

En rapportant à la quantité de matières sèches dégraissées contenues dans les selles de purgation (83,37) les valeurs trouvées pour les trois fractions de graisses, on trouve :

— Graisses neutres + insaponifiable.....	2,60	} 4,31
— Acides gras.....	1,66	
— Savons	0,05	

Si nous déduisons ces chiffres de ceux que nous avons obtenus par l'analyse des selles de purgation, nous arrivons ainsi à déterminer les quantités de lipides éliminés correspondant uniquement à l'ingestion de l'huile de ricin (1). On trouve ainsi :

— Graisses neutres + insaponifiable.....	8,60	} 26,82
— Acides gras.....	15,53	
— Savons	2,69	

En faisant la somme de ces trois quantités, après avoir transformé en triricinoléine les poids d'acides gras et de savons exprimés ci-dessus en acide ricinoléique et en ricinoléate de sodium, nous obtenons le total ci-après :

— Graisses neutres + insaponifiable.....	8,60	} 27,41
— Equivalent des acides gras.....	16,19	
— Equivalent des savons.....	2,62	

(1) Notons toutefois que le chiffre ainsi calculé (4,31) est vraisemblablement en dessous de la réalité. Nous avons supposé, en effet, que les fèces émises à la suite de la purgation renfermaient, pour une même quantité de matières sèches, la même proportion de graisses (abstraction faite de l'huile de ricin) que les fèces émises avant purgation. Il est probable que, par suite de l'accélération du transit intestinal provoqué par le purgatif, la résorption des graisses a été moins poussée que dans le premier cas.

Le total obtenu étant rapproché du poids d'huile de ricin ingérée (35 g. 36), on en déduit la quantité d'huile réellement résorbée, soit : $35,36 - 27,41 = 7,95$ ou, en pourcentage de la quantité administrée : 22,48 %,

Nous n'avons pas fait intervenir, dans ce calcul, la proportion d'acides gras libres existant dans la quantité d'huile ingérée (0 g. 46). La transformation en triricinoléine de ce poids d'acides gras eût apporté au résultat final une correction négligeable. De même, nous n'avons pas jugé à propos de dissocier, au cours de nos dosages, l'ensemble de graisses neutres et insaponifiable, la proportion des matières insaponifiables de l'huile de ricin étant seulement de l'ordre de un pour cent.

Nous voyons, par ces résultats, que le taux de résorption de l'huile de ricin administrée à dose purgative est assez faible, puisqu'il ne dépasse pas le quart de la quantité ingérée.

Ces résultats sont d'ailleurs en contradiction avec ceux de Myers, Quiddy et Baker [113]. Ces auteurs ont montré, en effet, récemment que l'huile de ricin et les savons de ricin ne sont pas absorbés par la muqueuse intestinale, contrairement à certains autres corps gras tels que le beurre, l'acide oléique, etc... La numération des chylomicrons [55] dans le sang et l'examen de coupes histologiques colorées par le Soudan sont les deux techniques qui leur ont permis d'établir leur conclusion.

La réalité de l'absorption intestinale de l'huile de ricin a été récemment démontrée par R. Lecoq et R. Carcl [90], en utilisant une technique tout à fait différente de la nôtre. Après avoir déterminé chez l'homme et l'animal la teneur normale du sang en corps cétoniques, ils observent les modifications produites par l'ingestion de divers lipides, dont l'huile de ricin en particulier. Dans tous les cas, ils constatent une augmentation de l'acétonémie, prouvant par là que cette huile est résorbée comme les autres lipides. Nos recherches confirment ce point de vue en ajoutant une notion quantitative.

Cette résorption imparfaite de l'huile de ricin peut-elle être expliquée par une résistance particulière des glycérides qui la constituent à l'action des ferments lipolytiques du tube digestif ? Le fait que la plus grande partie des graisses excrétées (68 %) dans notre expérience a été retrouvée à l'état d'acides gras et de savons ne permet pas d'accepter cette hypothèse. D'ailleurs,

nous avons vu, dans un chapitre précédent, que l'huile de ricin saponifiée *in vitro* par de la pancréatine garde ses propriétés purgatives, ce qui est une preuve nouvelle contre l'explication précédente.

Le rôle de la bile dans la résorption des graisses est un fait établi depuis longtemps (Moore et Rockwood [110], Pflüger [122 à 126]), et l'on sait, depuis les travaux de Verzar [159 et 160] et de ses collaborateurs, que cette action résulte de la formation d'un complexe acide gras — acide biliaire dont les solutions aqueuses sont diffusibles et résorbables.

Furth et Scholl [54] ont étudié quantitativement l'action dissolvante de la bile et des solutions de sels biliaires sur les graisses neutres et les acides gras. Nous avons essayé de voir si l'huile de ricin et son acide gras particulier, l'acide ricinoléique, se comportaient d'une façon spéciale vis-à-vis de la bile. Pour cela nous avons suivi, à peu de choses près, le technique de ces auteurs en faisant des essais comparatifs avec l'huile d'olive et l'acide oléique :

Expérience n° 23.

a) *Action dissolvante de la bile sur l'acide oléique et l'acide ricinoléique.* — Trois grammes d'acide gras sont additionnés de 50 cc. de bile de bœuf fraîche. Le mélange, agité fortement, est porté à l'étuve à 37°. Au bout d'un quart d'heure, l'acide gras non dissous forme une couche émulsionnée à la surface du liquide; on ajoute tous les quarts d'heure une nouvelle quantité de bile jusqu'à clarification complète du mélange.

Il nous a fallu employer pour cela :

- 75 cm³ de bile pour dissoudre les trois grammes d'acide oléique, ce qui correspond à une solubilité de 4 pour 100,
- 115 cm³ de bile pour dissoudre les trois grammes d'acide ricinoléique, ce qui correspond à une solubilité de 2,6 pour 100.

b) *Action dissolvante de la bile sur l'huile d'olive et l'huile de ricin.* — Dix grammes d'huile sont neutralisés par la quantité nécessaire de solution de soude décimorale (calculée dans

un essai préalable); on ajoute encore deux cm³ de solution de soude et on agite fortement le mélange. L'huile d'olive donne une émulsion laiteuse d'apparence homogène, tandis que l'huile de ricin laisse persister des globules gras assez volumineux. On ajoute dans chaque essai 100 cm³ de bile et, après agitation, on porte à l'étuve à 37°. On ajoute tous les quarts d'heure de nouvelles quantités de bile. La clarification complète n'a pu être obtenue, même après addition de 380 cm³ de bile, contrairement, en ce qui concerne l'huile d'olive, aux résultats de Furth et Scholl. On décante alors la couche huileuse et, après lavage à l'eau, on la dissout dans l'éther. L'éther étant desséché sur le sulfate de sodium anhydre est distillé et le résidu est pesé; on en déduit par différence la quantité d'huile dissoute. Les 380 cm³ de bile ont dissous dans ces conditions :

— 4,14 g. d'huile d'olive, ce qui correspond à une solubilité de 1,09 %.

— 5,23 g. d'huile de ricin, ce qui correspond à une solubilité de 1,38 %.

Nous voyons donc que l'huile de ricin et l'acide ricinoléique sont, encore qu'à un degré différent, dissous par la bile comme l'huile d'olive et l'acide oléique. Nous ne pouvons donc expliquer par une action particulière des constituants biliaires le fait que l'huile de ricin n'est qu'imparfaitement résorbée.

Il nous reste alors à envisager le comportement particulier de l'huile de ricin et de ses constituants au niveau de la muqueuse intestinale, et nous allons étudier la possibilité de résorption de l'acide ricinoléique comparativement à celle d'un acide gras voisin, l'acide oléique.

§ II. — RÉSORPTION INTESTINALE DE L'ACIDE RICINOLÉIQUE

« IN VIVO ».

Expérience n° 24. — On commence par préparer les deux mélanges suivants:

A.	{	Acide oléique	1 g. 00
		Glycocholate de sodium	0 g. 20
		Solution tampon (Clark et Lubs) de pH 8...	Q. S. p. 50 cc.

B.	{	Acide ricinoléique	1 g. 00
		Glycocholate de sodium	0 g. 20
		Solution tampon (Clark et Lubs) de pH 8...	Q. S. p. 50 cc.

Une chatte de 3 kilos, à jeun depuis 24 heures, reçoit à 15 heures une injection intrapéritonéale de 1 cc. 10 de somnifère. Une demi-heure après, on ouvre la cavité abdominale et on délimite à l'aide de ligatures :

a) Deux segments au niveau du duodénum, segments O_1 et R_1 .

b) Deux segments au niveau du jéjunum, segments O_2 et R_2 .

A 16 heures, on injecte dans les segments O_1 et O_2 une quantité déterminée avec précision du mélange A et dans les segments R_1 et R_2 une quantité également précise du mélange B. Pour connaître exactement le poids d'acide injecté, on emploie quatre seringues différentes que l'on pèse avant et après l'injection. On en déduit par différence la quantité de solution injectée, c'est-à-dire le poids d'acide gras et d'acide biliaire.

Les quantités que nous avons injectées respectivement dans chaque segment sont les suivantes :

Segment O_1	4 g. 8815	Segment R_1	4 g. 8845
Segment O_2	4 g. 7195	Segment R_2	5 g. 0745

ce qui correspond aux quantités suivantes d'acide gras et d'acide biliaire (exprimées en milligrammes) :

	Acide oléique.	Acide biliaire.		Acide ricinoléique.	Acide biliaire.
Segment O_1 ...	97,63	19,526	Segment R_1 ...	97,69	19,538
Segment O_2 ...	94,39	18,878	Segment R_2 ...	101,49	20,298

On referme ensuite la cavité abdominale et on abandonne l'animal pendant trois heures pour laisser à la résorption le temps de se faire.

A 19 heures, le chat est sacrifié. On prélève les quatre segments et on les lave extérieurement sous un courant d'eau. On recueille séparément le liquide restant dans la lumière de chaque anse en exprimant l'intestin entre les doigts et en lavant l'intérieur avec 5 cc. d'une solution N/20 de soude, puis 10 cc. de sérum physiologique.

On procède alors au dosage des acides gras selon la méthode employée par Verzar et Laszt [160] : les solutions recueillies sont acidifiées par l'acide chlorhydrique et additionnées d'un mélange d'alcool-éther (3 parties d'alcool pour une partie d'éther) en quantité suffisante pour précipiter les protéines. On filtre et on lave le précipité resté sur le filtre à l'alcool-éther, puis à l'éther seul. Le filtrat est évaporé à siccité au bain-marie. Le résidu, repris par l'éther, est séché sur sulfate de sodium anhydre filtré, évaporé et pesé. Les résultats trouvés dans notre expérience sont les suivants (en milligrammes) :

Segment O ₁	69	Segment R ₁	96
Segment O ₂	63	Segment R ₂	102

Mais une partie de l'acide glycocholique introduit est présente dans la quantité d'acide gras pesée, ce qui nécessite une correction. Le dosage de l'acide biliaire a été effectué d'après la méthode de Süllmann et Schaub [151] : l'extrait éthéré précédent est repris par 10 cc. d'alcool et les acides gras sont précipités par une solution de baryte saturée. On laisse quelques heures à la glacière, on filtre et on lave le précipité à l'alcool. Une partie aliquote de la solution est évaporée au bain-marie à siccité.

D'autre part, on prépare une solution étalon de glycocholate de sodium à 0 g. 20 % dont on évapore 1 cc. au bain-marie.

A tous les extraits secs on ajoute 10 cc. d'acide phosphorique concentré ($d = 1,71$ à $1,75$) et 0 cc. 4 d'une solution alcoolique de furfurol à 0 g. 5 %. On porte une heure au thermostat à 37° . On centrifuge 20 minutes et on examine au photomètre de Pulfrich.

Les quantités d'acide biliaire trouvées sont indiquées ci-dessous (en milligrammes).

Segment O ₁	5,3	Segment R ₁	7,2
Segment O ₂	4,9	Segment R ₂	8

Il restait donc, dans chaque segment intestinal, les quantités suivantes d'acide gras :

Segment O ₁	63,7	Segment R ₁	88,8
Segment O ₂	58,1	Segment R ₂	94

Cette expérience apporte donc la preuve que la résorption intestinale de l'acide ricinoléique en présence de sels biliaires est moins intense que la résorption de l'acide oléique.

§ III. — RÉSORPTION DE L'ACIDE RICINOLÉIQUE « IN VITRO »

Après avoir étudié la résorption de l'acide ricinoléique chez l'animal vivant, nous avons voulu étudier l'absorption observée *in vitro* dans le cas d'un segment intestinal maintenu en survie dans un liquide physiologique. Ce point est intéressant à connaître pour établir si l'inhibition partielle de la résorption de cette huile est sous la dépendance d'un mécanisme nerveux central ou résulte simplement d'une action du principe purgatif sur l'intestin privé de toute connexion nerveuse ou vasculaire. Nous avons donc effectué l'expérience suivante (n° 25).

On prépare d'abord les deux liquides A et B, semblables à ceux qui ont été utilisés dans l'étude de la résorption *in vivo*.

Solution A.

Acide oléique	1 g. 00
Glycocholate de sodium.....	0 g. 20
Solution tampon (Clark et Lubs) de pH 8.....	Q. S. p. 50 cc.

Solution B.

Acide ricinoléique	1 g. 00
Glycocholate de sodium.....	0 g. 20
Solution tampon (Clark et Lubs) de pH 8.....	Q. S. p. 50 cc.

On sacrifie un lapin par saignée carotidienne et on prélève aussitôt dans la partie jéjunale de l'intestin grêle deux segments contigus mesurant chacun 10 centimètres de long et que nous appellerons segment O et segment R. On les immerge dans une solution de Tyrode à 37° et on les lave intérieurement par un courant de la même solution physiologique.

D'autre part, on prépare deux appareils semblables à celui de la figure n° 8. Chaque appareil se compose d'un verre de 100 cc. fermé par un gros bouchon de liège. Quatre tubes le traversent : deux servent à soutenir le segment intestinal, le troisième amène le courant d'oxygène; le dernier ouvert aux deux bouts maintient la pression constante à l'intérieur du récipient.

Chaque segment est fixé par une ligature faite au moyen d'un fil de laine sur les deux tubes dont l'extrémité est recouverte d'une bague en caoutchouc. On introduit dans le verre 75 cc. de Tyrode à 37°, on adapte le bouchon et on enfonce les tubes de manière que le segment intestinal soit tout entier immergé dans le liquide physiologique. On porte les deux appareils dans un thermostat réglé à 37°. Enfin on met en communication le tube d'arrivée d'air avec la pompe à oxygène.

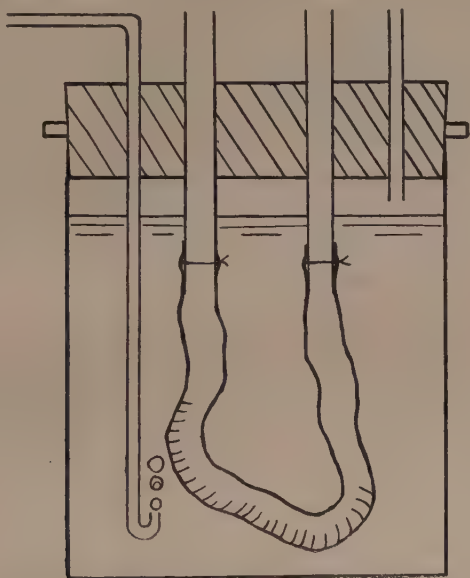


FIG. 8. — Schéma de l'appareil utilisé dans l'étude de la résorption de l'acide ricinoléique in vitro.

On introduit dans le segment O 5 cc. du mélange A et dans le segment R 5 cc. du mélange B, soit 100 milligrammes d'acide gras et 20 milligrammes d'acide biliaire. On abandonne les deux appareils pendant trois heures.

Au bout de ce temps, on recueille séparément les liquides restant dans les segments O et R (échantillons O_i et R_i = oléique et ricinoléique intérieur) et le liquide des deux verres O_e et R_e (oléique et ricinoléique extérieur) :

1° Les liquides intérieurs, traités comme dans l'expérience n° 24, contiennent, en milligrammes, les quantités suivantes d'acide gras mélangé à une petite proportion de sel biliaire :

O_i	88
R_i	109

2° Les liquides extérieurs, après acidification par l'acide chlorhydrique, sont épuisés à l'éther à plusieurs reprises. Les liqueurs étherées sont lavées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées, évaporées et pesées. Les résultats trouvés sont les suivants, en milligrammes.

O_e	20
R_e	5

Comme précédemment, une correction est nécessaire, une partie des acides biliaires ayant été pesée avec les acides gras. Le dosage des acides biliaires, décrit dans l'expérience n° 24, donne les chiffres suivants (mg) :

O_i	5,7	R_i	6,4
O_e	1,1	R_e	0,4

Les quantités d'acide gras restées dans chaque segment (O_i , R_i) et passées dans le Tyrode extérieur (O_e , R_e) sont donc :

O_i	82,3	R_i	102,6
O_e	18,9	R_e	4,6

Ainsi là encore nous constatons dans le cas de l'acide ricinoléique une résorption plus faible que dans le cas de l'acide oléique et nous pouvons ajouter que l'entrave à la résorption de l'acide ricinoléique est due à l'action de cette substance sur l'épithélium intestinal puisque ce phénomène a été observé sur un segment privé de ses connexions nerveuses et vasculaires.

§ IV. — ACTION DE L'HUILE DE RICIN SUR LA RÉSORPTION INTESTINALE.

Nous venons d'examiner la résorption de l'huile de ricin. Nous voudrions aborder maintenant l'étude de l'action exercée

par ce médicament sur la résorption. Le principe purgatif de l'huile de ricin, c'est-à-dire l'acide ricinoléique, inhibe-t-il l'absorption d'autres substances facilement résorbées d'ordinaire ? Nous avons cherché à donner une réponse à cette question en effectuant les trois expériences suivantes :

Expérience n° 26. — Un lapin de 3 kg. 550, à jeun depuis 24 heures, est anesthésié à l'uréthane. On pratique une laparotomie médiane, on repère le duodénum et le canal pancréatique au delà duquel on pose une ligature. On exprime l'intestin entre les doigts et on pose une seconde ligature dix centimètres plus loin. On pose ainsi cinq ligatures limitant quatre segments. Chaque segment reçoit les produits suivants :

1^{er} segment : 5 cc. de sérum physiologique à 8 p. 1000.

2^e — 5 cc. de sérum physiologique + 1/2 cc. d'acide ricinoléique.

3^e — 5 cc. de sérum physiologique + 1/2 cc. d'acide oléique.

4^e — 1/2 cc. d'acide ricinoléique seul.

On referme ensuite la cavité abdominale de l'animal, dont le cœur bat normalement. Le lendemain, on sacrifie le lapin ; on prélève les segments et on mesure la quantité de liquide restant dans chacun d'eux :

1 ^{er} segment.....	1/2 cc.
2 ^e —	4 cc.
3 ^e —	2 cc.
4 ^e —	4 cc.

Il ressort de ces chiffres que la résorption a été en partie inhibée dans le 2^e et le 4^e segment. En outre, dans ce dernier, on constate une sécrétion d'un liquide qui n'existait pas avant l'injection d'acide ricinoléique.

Nous avons effectué une expérience similaire sur un chat en ajoutant de la bile aux acides gras pour se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques :

Expérience n° 27. — On injecte dans le péritoine d'une chatte pesant 2 kg. 500, à jeun depuis 24 heures, 0 cc. 80 de somnifène. Après avoir ouvert l'abdomen, on prélève, à l'aide d'une seringue, la bile contenue dans la vésicule de l'animal. Puis, au delà du

canal pancréatique, on détermine cinq segments d'une dizaine de centimètres. Dans chacun d'eux, on injecte :

- 1^{er} segment : 5 cc. de sérum physiologique à 8 p. 1000.
- 2^e — 5 cc. de sérum physiologique + 0 cc. 5 d'acide oléique + 0 cc. 2 de bile, tous ces produits étant émulsionnés au préalable.
- 3^e — 1/2 cc. d'acide oléique + 0 cc. 2 de bile.
- 4^e — 5 cc. de sérum physiologique + 1/2 cc. d'acide ricinoléique + 0 cc. 2 de bile.
- 5^e — 1/2 cc. d'acide ricinoléique + 0 cc. 2 de bile.

La plaie étant suturée, l'animal est laissé en vie 24 heures, et chloroformé après ce temps. On prélève les segments dont on mesure le contenu :

- 1^{er} segment
 - 2^e —
 - 3^e —
 - 4^e —
 - 5^e —
- } Tout le liquide a été résorbé, on ne trouve dans l'anse qu'un résidu solide, sec, peu important.
- Il contient un mélange semi-liquide de bile et d'acide gras émulsionnés, du mucus et des résidus alimentaires. Volume total : 3 cc.
- Son contenu a le même aspect que celui du segment précédent. Volume total : 2 cc.

La dernière expérience, n° 28, a été effectuée sur un chien de 8 kg. 500, chloralosé. On ouvre la cavité abdominale, on pratique une boutonnière de l'intestin près du caecum, et on lave toute la longueur du grêle au sérum physiologique. Puis on isole trois segments au niveau du jéjuno-iléon. A 16 h. 5 on injecte dans le premier 5 cc. d'une solution au centième d'oléate de sodium et dans le troisième 5 cc. d'une solution au centième de ricinoléate de sodium; le segment médian ne reçoit rien. On replace les anses intestinales dans la cavité péritonéale.

- 17 h. 30. — On examine le contenu des segments isolés :
- Le segment à oléate contient 2 cc. 1/2 de liquide brunâtre,
 - Le segment à ricinoléate contient 4 cc. 1/2 de liquide brunâtre et muqueux,
 - Le segment intermédiaire ne contient aucun liquide.

17 h. 45. — On injecte dans un nouveau segment 4 cc. d'une solution au 1/10^e de ricinoléate de sodium.

18 h. 45. — On en retire 4 cc. 1/2 de liquide épais, trouble et muqueux.

Ainsi donc les trois expériences sont concordantes. Dans les segments renfermant l'acide ricinoléique, l'absorption a été moins active que dans les autres. Les constituants de l'huile de ricin inhibent donc en partie la résorption intestinale.

De l'expérience n° 28, on peut dégager une autre conclusion : le principe actif de l'huile de ricin ne semble pas agir à distance sur la perméabilité de la muqueuse intestinale, puisque nous n'avons retiré aucun liquide du segment médian.

L'entrave à la résorption que nous avons constatée a pour conséquence une accélération du péristaltisme. En dehors de l'action directe possible sur les mouvements intestinaux, action que nous n'avons pu mettre en évidence pour les raisons que nous avons exposées à la fin du chapitre précédent, il nous semble que l'entrave à la résorption intestinale provoquée par l'huile de ricin constitue l'une des causes initiales de son action purgative.

CHAPITRE VI

Influence de l'huile de ricin sur les sécrétions intestinale et biliaire.

§ I. — ACTION SUR LA SÉCRÉTION INTESTINALE.

Les expériences n^{os} 26, 27 et 28 du chapitre précédent, peuvent nous pousser à croire que l'huile de ricin provoque un léger accroissement de sécrétion. C'est pour approfondir cette question que nous avons pratiqué l'expérience suivante :

Expérience n° 29. — Nous avons purgé un chien à l'huile de ricin et nous avons effectué des prélèvements de son sang à intervalles réguliers. Les sérums de ces différents échantillons ont été examinés ensuite au réfractomètre pour déterminer les variations de concentration en ce qui concerne en particulier la teneur du sérum en albumine.

Le protocole de l'expérience est le suivant :

Nous opérons sur un chien de 8 kilos à jeun :

9 h. 45. — Nous commençons par lui prélever du sang à la saphène (tube n° 1).

10 h. ». — Nous lui donnons 20 cc. d'huile de ricin au moyen d'une sonde œsophagienne. Vingt minutes après l'ingestion, le chien excrète une selle semi-liquide sans globules gras, que nous avons attribuée à une cause purement émotive et non à l'effet de l'huile. Nous faisons de suite un prélèvement (tube n° 2).

10 h. 35. — Nouvelle selle aqueuse peu abondante.

- 10 h. 40. — 3^e prélèvement (tube n° 3).
11 h. „ — 4^e — (tube n° 4).
12 h. „ — 5^e — (tube n° 5).
12 h. 10. — Le chien expulse des selles liquides et huileuses.
12 h. 15. — Nous effectuons un 6^e prélèvement dans le tube
n° 6.
13 h. 30. — 7^e prélèvement (tube n° 7).
14 h. 30. — 8^e — (tube n° 8).
15 h. 15. — Nouvelle selle liquide avec mucus et globules
huileux; aussitôt après, 9^e prélèvement dans
le tube n° 9.
15 h. 30. — Le chien est sacrifié.

On laisse le sang se coaguler à la glacière. On centrifuge les sérums. On remarque que les contenus de certains tubes sont hémolysés et que l'hémolyse croît à partir du moment où l'effet purgatif se manifeste. Nous reviendrons sur ce fait très important dans le chapitre suivant, quand nous étudierons l'action locale et générale de l'huile de ricin.

Les indices de réfraction déterminés au réfractomètre à immersion Zeiss, à la température de 25°, sont les suivants :

1. — Le sérum, trouble, n'a pu être examiné.
2. — 1,34910.
3. — 1,347731.
4. — 1,348619.
5. — 1,348841.
6. — 1,34873.
7. — 1,349211.
8. — 1,34873.
9. — 1,34836.

Si l'on examine ces résultats en portant en abscisses le temps et en ordonnées les indices réfractométriques des sérums obtenus à ces différents temps, on obtient le graphique suivant (fig. 9) :

Une augmentation de l'indice de réfraction du sérum est concomitante d'une concentration du sang. Les deux maxima présentés par la courbe ci-dessus correspondent aux deux séries de selles, prouvant à ce moment l'élimination d'une certaine proportion d'eau. La baisse des indices de réfraction du sérum dans les tubes recueillis après l'émission des selles indique qu'à

partir de ce moment le phénomène inverse de la résorption est venu diluer le sang.

En se basant sur l'hypothèse admise par Reiss que le sérum est une solution de plusieurs substances dont la teneur d'une seule, l'albumine, est variable, la somme des autres restant constante, on peut convertir les indices minimum et maximum trouvés en pour cent d'albumine. Nous nous sommes servis, pour ce calcul, de la table de F. Löwe basée sur les valeurs

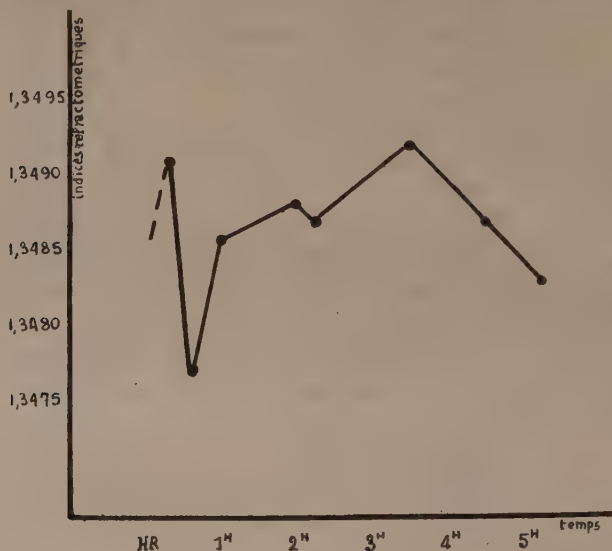


FIG. 9. — Variations de l'indice réfractométrique du sérum d'un chien ayant ingéré une dose purgative d'huile de ricin.

données par A. Alder [1]. La teneur minimum du sérum en albumine est 70 g. p. 1.000, la teneur après concentration est 77 g. 6 p. 1.000. Un chien de 8 kilos a environ 550 cc. de sang, soit 390 cc. de plasma (60 % du sang total), soit 350 cc. d'eau (90 % du plasma). En désignant par a la quantité d'albumine contenue dans les 390 cc. de plasma et par x la quantité d'eau passée dans l'intestin, on peut poser les équations suivantes :

$$\frac{7}{100} = \frac{a}{390}$$

et

$$\frac{7,76}{100} = \frac{a}{390-x}$$

$$\begin{aligned}\text{D'où l'on tire :} \quad & 7,76 (390 - x) = 7 \times 390 \\ & 7,76 x = 390 (7,76 - 7) \\ & x = 38 \text{ cc.}\end{aligned}$$

Ainsi le sang s'est concentré d'un peu plus d'un vingtième au cours de la purgation.

L'expérience précédente permet de conclure à une action excitante de l'huile de ricin sur la sécrétion intestinale. Ce phénomène contribue, avec l'inhibition partielle de la résorption, à assurer une progression rapide du contenu intestinal et à provoquer l'apparition prématurée de selles liquides.

§ II. — ACTION SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE.

Nous avons étudié sommairement dans les deux expériences suivantes l'influence de l'huile de ricin et du ricinoléate de sodium sur la sécrétion biliaire.

Expérience n° 30. — Sur un chat anesthésié au somnifère, on pratique aseptiquement une fistule de la vésicule biliaire et une ligature du canal cholédoque. Trois jours après l'opération, lorsque l'animal est rétabli, on examine le débit biliaire normal. Puis on donne au chat, au moyen d'une sonde gastrique, une dose purgative d'huile de ricin. La sécrétion de la bile, observée jusqu'à l'apparition des selles liquides, n'est à aucun moment augmentée.

Expérience n° 31. — Chez un chien anesthésié au chloralose on procède à l'exclusion de la vésicule biliaire en ligaturant le canal cystique (16 h. 25). Puis on pratique une fistule cholédocienne. La bile secrétée remplit peu à peu la canule de verre introduite dans le canal cholédoque; on évalue le volume sécrété en marquant, au moyen d'un trait de lime, le niveau atteint par la bile dans la canule :

17 h. 5-17 h. 10. — Le niveau de la bile progresse de 2 centimètres.

17 h. 10. — On injecte 5 cc. d'une solution au 1/100^e de ricinoléate de sodium dans le duodénum.

17 h. 10-17 h. 15. — 2 centimètres de bile sont sécrétés.

17 h. 15. — Nouvelle injection dans le duodénum de 2 cc. d'une solution au 1/10^e de ricinoléate de sodium.

17 h. 15-17 h. 20. — La sécrétion de la bile n'est pas augmentée : 2 centimètres en 5 minutes.

Par conséquent, ni l'huile de ricin, ni le ricinoléate de sodium ne semblent avoir d'action cholérétique.

CHAPITRE VII

Etude du mode d'action de l'huile de ricin.

L'effet purgatif de l'acide ricinoléique, principe actif de l'huile de ricin, résulte-t-il d'une action générale ou d'une action locale? Autrement dit, l'acide ricinoléique agit-il au niveau de la muqueuse intestinale ou, au contraire, après résorption par le torrent circulatoire ou la lymphe? Voyons les faits qui sont en faveur de l'une et l'autre hypothèse.

§ I. — ACTION GÉNÉRALE DE L'HUILE DE RICIN.

L'acide ricinoléique est résorbé, nous venons de le voir. L'hémolyse que nous avons constatée chez un chien purgé d'une part (*expérience n° 29*), et l'augmentation des corps cétoniques du sang observée par R. Lecoq et R. Carel [90 et 91] d'autre part, en sont deux preuves flagrantes.

Mais quelle est la voie empruntée par l'acide ricinoléique au cours de son absorption? Sans doute l'hémolyse constatée semble indiquer qu'il suit la voie sanguine. De plus, le fait que les chylifères restent invisibles après ingestion d'huile de ricin semble exclure la résorption par voie lymphatique. Pourtant, il pourrait se faire que l'acide ricinoléique passe dans ces chylifères sous une forme soluble. Aussi avons-nous effectué l'expérience suivante (*n° 32*).

Une chatte de 2 kg. 500 reçoit par tubage stomacal 10 cc. d'huile de ricin colorée en vert par de la chlorophylle (14 h.).

A 16 h. 15 on injecte dans le péritoine 1 cc. de somnifène.

16 h. 30. — On fait une prise de sang à la saphène.

17 h. — Les chylifères sont tous transparents : on les sectionne près d'un ganglion lymphatique du mésentère et on recueille la lymphe qui s'écoule. On prélève également du sang dans la veine porte.

17 h. 30. — On sacrifie l'animal, on prélève l'intestin. On constate que l'huile de ricin est présente dans tout le grêle avec de la bile et du mucus.

Après coagulation des échantillons de sang recueillis dans la saphène et la veine porte, et centrifugation des sérums, on constate dans les deux tubes une légère hémolyse.

La lymphe recueillie était limpide. Nous y avons vérifié l'absence de savons : un demi-centimètre cube de lymphe est traité par 10 cc. d'un mélange alcool-éther (3 parties d'alcool pour 1 partie d'éther), puis évaporé. Le résidu a été repris par l'éther et la partie insoluble traitée par 2 cc. d'eau distillée. L'acidification de la solution n'a produit aucun trouble, ce qui fait conclure à l'absence de savons.

Néanmoins, la petite quantité d'huile de ricin résorbée peut passer partie dans le sang, partie dans les chylifères sous une forme complexe hydrosoluble.

Que l'absorption se fasse par voie sanguine ou lymphatique, l'injection intraveineuse d'acide ricinoléique en quantité équivalente à la quantité résorbée doit provoquer l'expulsion rapide de selles liquides, si l'huile de ricin agit vraiment par un mécanisme d'ordre général. L'acide ricinoléique ne peut être introduit tel quel dans la circulation, mais nous avons pratiqué des injections intraveineuses d'une solution aqueuse isotonique et neutre de ricinoléate de sodium (*expérience n° 33*). Nous avons préparé cette solution suivant la formule de M. Picon[127] : on dissout dans du sérum physiologique à 7 p. 1.000 du ricinoléate de sodium incomplètement neutralisé en quantité convenable pour réaliser la concentration désirée. Nous avons expérimenté sur des souris de 20 grammes, auxquelles nous injectons la solution de ricinoléate dans une veine de la queue. Nous avons commencé par injecter 1 cc. d'une solution au 1/50°, ce qui correspond à 0 g. 02 de ricinoléate (c'est la quantité qui doit être résorbée chez la souris purgée habituellement par voie buccale avec une dose de 0 cc. 1 d'huile de ricin, si le taux

de résorption est du même ordre que celui que nous avons constaté chez l'homme). Cette dose ne produisant aucune selle liquide, nous avons injecté successivement 1 cc. 5 et 2 cc. de la même solution, soit 1 g. 50 et 2 g. de ricinoléate de sodium par kilogramme d'animal. Puis nous avons essayé 1 cc. d'une solution au 1/10°, soit 5 g. de ricinoléate par kilo. Enfin 1 cc. d'une solution au 1/5°, soit 10 g. de ricinoléate par kilo n'a pas donné de résultats positifs (cette dose correspond à plus du double de la dose purgative). Ainsi, le ricinoléate de sodium par voie veineuse n'est pas susceptible de déclencher la purgation.

De même, l'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée de ricinoléate de sodium devrait produire des selles liquides. Or, nous n'avons jamais observé rien de tel au cours de nombreux essais, ce qui semble prouver que l'huile de ricin agit avant de traverser l'épithélium intestinal. La seule réserve que l'on pourrait faire au sujet de cette conclusion consisterait à admettre que le ricinoléate de sodium, résorbé en partie par la veine porte, se combine à divers constituants de l'organisme au cours de la traversée du foie par exemple, en donnant un complexe pouvant déclencher à distance une action sur l'intestin. Mais on peut admettre toutefois que l'introduction de ce corps dans le torrent circulatoire, que ce soit normalement à partir des vaisseaux de l'intestin ou à la faveur d'une injection faite dans une veine périphérique, place cette substance dans les mêmes conditions par rapport aux constituants des différents tissus, surtout quand les quantités injectées ont été aussi élevées que dans les expériences citées plus haut.

Il nous a semblé intéressant de déterminer la dose toxique par voie veineuse du ricinoléate de sodium pour différents animaux : la souris, le lapin, le chien.

Expérience n° 34. — Conformément aux résultats de M. Picon [127], nous avons trouvé que la dose de 0 g. 08 par kilogramme représentait pour le lapin la dose minimum mortelle. La souris, au contraire, supporte fort bien des doses considérablement plus élevées, puisque 10 grammes par kilo ne produisent aucun trouble apparent immédiat. Nos recherches diffèrent sur ce point de celles de Page et Allen [118], ce qui tient, à notre avis, à la vitesse excessive d'injection employée par ces auteurs (1 cc. en 20 secondes). Dans la détermination du seuil

toxique il convient, en effet, comme l'a fait remarquer L. Launoy [86], de pousser l'injection très lentement dans la veine, sous peine d'avoir des résultats erronés. Cette recommandation est surtout importante dans le cas des souris, pour lesquelles la quantité injectée est très forte relativement à leur poids.

Enfin, nous avons injecté à un chien de 8 kg. 500, anesthésié au chloralosane, une solution neutre de ricinoléate de sodium au dixième et nous avons observé les variations de la pression artérielle (*expérience n° 35*). La figure n° 10 représente les phénomènes observés : la pression carotidienne normale du chien était de 10 centimètres de mercure. On injecte, dans la saphène, 1 cc. de la solution précédente, soit 0 gr. 10 de ricinoléate. Aussitôt, la tension baisse de 1,5 centimètre environ et reprend 2 minutes après sa valeur normale. D'autre part, les battements cardiaques augmentent d'amplitude et cette action se prolonge pendant 5 à 6 minutes. Enfin, les mouvements respiratoires augmentent de fréquence. On pratique alors une seconde injection de 5 cc. de la solution, soit 0 g. 50 de ricinoléate. La pression tombe à 2 centimètres de mercure, puis devient nulle deux minutes après l'injection, et l'animal cesse de vivre. Le chien pesant 8 kg 500, la dose toxique est donc sensiblement la même que pour le lapin : 0 g. 07 par kilogramme. En voulant prélever du sang, nous avons constaté qu'il était coagulé dans les vaisseaux et dans le cœur de l'animal. Ce sang, centrifugé le lendemain de l'expérience, était nettement hémolysé.

En résumé, puisque les injections intra-veineuses, intrapéritonéales et sous-cutanées de ricinoléate de sodium sont incapables de provoquer l'émission de selles liquides, on peut penser que l'effet purgatif de l'huile de ricin ne résulte pas d'une action générale. Les phénomènes généraux constatés, tels que hémolyse, augmentation de l'acétonémie, ne doivent être considérés que comme les témoins du phénomène de résorption.

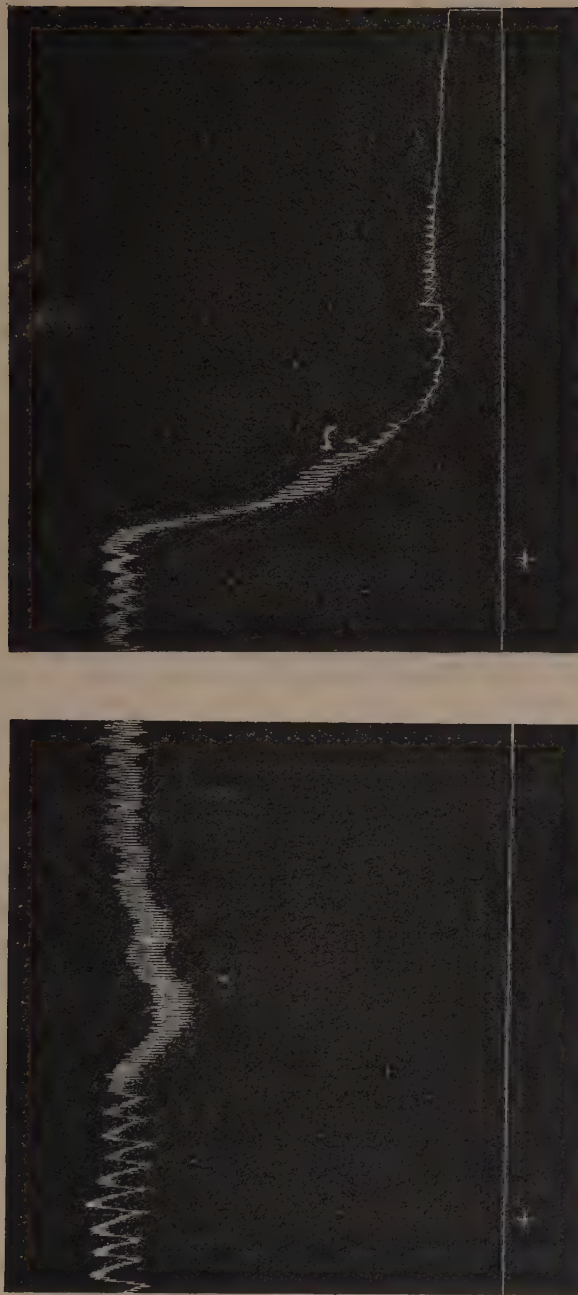


FIG. 10. — Action du ricinoléate de sodium (pH 7) sur la pression artérielle d'un chien chloralosé.
Les croix indiquent le moment où les deux injections de ricinoléate ont été faites.

§ II. — ACTION LOCALE DE L'HUILE DE RICIN.

Dans le but de confirmer les résultats précédents, à savoir que l'effet purgatif de l'huile de ricin est dû à une action purement locale, nous avons administré ce médicament à des animaux chez lesquels une fistule biliaire rendait impossible la résorption des graisses.

Expérience n° 36. — Sur un chat de 4 kg. 030 anesthésié au somnifène, on pratique une laparotomie aseptique. Après section du canal cholédoque entre deux ligatures, on abouche, au moyen d'une canule munie de deux écrous, la vésicule biliaire à la paroi abdominale. La plaie étant suturée, l'animal est laissé 24 heures à jeun. Ce délai passé, on le nourrit exclusivement avec du lait. L'animal expulse d'abord une selle grisâtre, puis les selles suivantes sont blanches, aqueuses et composées de lait caillé.

Le troisième jour, à 15 h. 30, on donne au chat 10 cc. d'huile de ricin au moyen d'une sonde stomacale.

18 h. 45. — Le chat rejette par l'anus quelques gouttes huileuses et rosées.

18 h. 55. — Expulsion d'une selle blanche contenant du mucus sanguinolent.

19 h. 20. — Expulsion d'une nouvelle selle constituée par du lait caillé avec du mucus sanglant. En plus, l'animal rejette en vomissant un mélange de lait caillé et d'huile de ricin.

Cette expérience a été répétée sur un autre chat (n° 37). Les résultats obtenus ont confirmé les précédents; toutefois, nous n'avons pas constaté la présence de sang dans les selles liquides rejetées.

Afin de nous assurer que la résorption de l'huile avait été inhibée totalement, nous avons prélevé l'intestin de l'animal. Des coupes faites sur cet intestin et traités par l'acide osmique ont montré l'absence totale de globules gras dans l'épithélium.

L'intérêt de ces expériences est primordial. Elles mettent, en effet, en évidence la cause locale de l'action purgative de l'huile de ricin ainsi que l'intensité de cette action locale qui peut s'exercer au delà de la muqueuse sur les capillaires sanguins des villosités.

Signalons que Vulpian [164], en 1873, étudiant les purgatifs salins (sulfate de magnésium) et drastiques (résine de jalap), sur des chiens curarisés ou morphinisés, avait mis en évidence l'action irritante produite localement par ces drogues. Il signale, en effet, l'hyperhémie de la muqueuse intestinale qui est recouverte d'une épaisse couche de mucus. Et, dans le liquide muqueux filant qui gonfle les parois de l'intestin, il trouve des cellules épithéliales à noyau vésiculeux, quelques hématies et quelques leucocytes.

Il nous reste alors à examiner les modalités de l'action locale dont nous venons d'apporter les preuves. Nous avons déjà signalé la présence de mucus dans les selles des animaux purgés, en particulier dans les selles des rats et des souris. Cette production de mucus a été également constatée par nous dans plusieurs expériences sur des chats ou des chiens, lorsque nous introduisons du ricinoléate dans des segments intestinaux isolés. Nous avons noté ce phénomène dans deux expériences (n^{os} 27 et 28) sur un chat et sur un chien, au cours de l'étude de la résorption. Voici une autre expérience (n^o 38) effectuée sur un chien de 25 kilos, chloralosé. Après ouverture de la cavité abdominale, deux segments du jéjunum sont isolés par trois ligatures, soit A et B. Le segment B est énérvé, c'est-à-dire qu'on sectionne tous les filets nerveux entourant la veine et l'artère, ainsi que ceux qui cheminent le long de la paroi de l'intestin. On introduit dans A et B 3 cc. de ricinoléate au 1/10^e de pH=7. On remet les anses en place. Un quart d'heure après, on examine le contenu des segments. Dans A, on trouve 14 cc. de liquide muqueux, dans B 10 cc. de liquide également muqueux. L'action du ricinoléate s'est donc manifestée dans les deux anses A et B par une production de mucus. De plus, le mécanisme de l'action purgative de l'huile de ricin, qui se manifeste, entre autres phénomènes, par une sécrétion de mucus, n'est donc pas sous la dépendance d'un influx provenant des centres nerveux ou du plexus solaire, mais résulte d'une action sur la muqueuse intestinale elle-même et pouvant s'étendre aux plexus intrapariétaux de Meissner et d'Auerbach.

Cette action irritante et caustique de l'acide ricinoléique peut être constatée très simplement sur la muqueuse linguale : une

goutte de ce corps déposé sur la langue provoque la sécrétion d'une salive visqueuse et sanguinolente dans laquelle l'examen microscopique révèle la présence de nombreuses hématies. Des faits de même ordre ont été observés par H. S. Raper pour les savons en général [130], et confirmés par Page et Allen [118].

Nous avons voulu apporter également des preuves histologiques de l'action irritante de l'acide ricinoléique.

Expérience n° 39. — On anesthésie un rat au somnifène, on ouvre sa cavité abdominale et on isole deux segments du jéjunum de 5 centimètres de long. Dans le segment A, on introduit 0,4 cc. d'une solution au 1/100^e d'oléate, dans le segment B. 0,4 cc. d'une solution neutre de ricinoléate de sodium au 1/100^e. Puis on remet les anses en place et on referme l'animal. Une heure et demie après, on examine à nouveau. Le segment B est plus gonflé que le segment A, nouvelle preuve de la résorption imparfaite du ricinoléate. De plus, il présente une vascularisation plus marquée. On prélève ces deux segments. On les fixe dans du liquide de Bouin, puis, après inclusion à la paraffine, on pratique des coupes qu'on colore à l'hématéine-éosine. L'examen histologique montre alors, dans le cas du segment à ricinoléate, une désagrégation de l'épithélium localisé en particulier au sommet des villosités. Les éléments du tissu conjonctif de la villosité se trouvent libérés et les noyaux sont nettement visibles dans la lumière intestinale.

D'autres coupes colorées par le muci-carmin ou par la méthode de Prenant (hématéine-éosine-vert Lumière [82]) permettent de constater une sécrétion beaucoup plus importante de mucus dans le cas du segment à ricinoléate.

§ III. — THÉORIE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'ACTION PURGATIVE DE L'HUILE DE RICIN.

Les recherches récentes de G. Valette [156] concernant l'action du ricinoléate de sodium sur la lécithine apportent une lumière originale sur le problème qui nous occupe. Cet auteur a montré qu'à partir de pH 7,4 l'acide ricinoléique à l'état de sel de sodium était susceptible de clarifier *in vitro* une suspension

de lécithine à 1 %. Or, on sait que la couche superficielle des cellules est constituée par un complexe colloïdal de protides et de lipides. Parmi ces derniers, la lécithine et le cholestérol sont deux constituants essentiels. Ainsi donc, il n'est pas étonnant que l'acide ricinoléique modifie profondément la perméabilité de la muqueuse, puisqu'au pH de l'intestin il est susceptible de dissoudre l'un des constituants lipoidiques des cellules.

G. Valette a montré que le pouvoir dissolvant des sels alcalins de l'acide ricinoléique vis-à-vis de la lécithine n'était d'ailleurs pas spécifique de cet acide gras et qu'on pouvait constater un phénomène analogue avec les sels alcalins de l'acide oléique, par exemple. Seulement, dans ce cas, la dissolution n'est possible qu'à partir du pH 9,8. Ceci doit pouvoir expliquer la différence d'action qu'on remarque entre l'huile de ricin et l'huile d'olive.

Les solutions de ricinoléate de sodium sont stables dans le voisinage de la neutralité et nous avons déjà signalé que M. Picon [127] avait obtenu des solutions limpides de ricinoléate de sodium au 1/100^e, stables à pH 7. G. Valette a constaté que, même pour des solutions très diluées de ce corps, le pH où l'hydrolyse était nulle ne dépassait pas 7,6 dans la zone alcaline.

Nous avons mis en évidence les changements qui se produisent dans l'état moléculaire du ricinoléate de sodium dissous en soumettant à l'ultrafiltration des solutions de ce corps à des pH différents (*expérience n° 40*).

Nous avons préparé des solutions tampons (Clark et Lubs) dont le pH variait de 2 dixièmes en 2 dixièmes entre les limites extrêmes 6 et 7,6. A 10 cc. de chacune de ces solutions, nous ajoutons 0,2 cc. de ricinoléate de sodium au 1/20^e, ce qui correspond à une solution au 1/1000^e de ce corps. On obtient une solution limpide pour pH 7,6 et des liquides de plus en plus troubles pour les pH inférieurs. Ces divers mélanges sont ultrafiltrés (1) et on caractérise le ricinoléate de sodium dans le filtrat en précipitant l'acide gras au moyen d'acide sulfurique dilué. Nous avons ainsi constaté que jusqu'à pH 6 l'eau traverse seule la membrane ultrafiltrante. A pH 6,2 le ricinoléate commence à passer et l'ultrafiltration devient d'autant plus facile que le

(1) La membrane de collodion utilisée avait des pores de 0,02 micron de diamètre.

pH devient plus alcalin. Par conséquent, au pH 7,6 le ricinoléate de sodium existe en solution à l'état moléculaire, la solution est stable. De 7,6 à 6,2 les solutions s'hydrolysent de plus en plus, ce qui se traduit par un trouble augmentant progressivement. Au delà de 6,2 le ricinoléate n'existe plus qu'en solution totalement hydrolysée.

On sait, d'autre part, depuis les travaux de Jarisch [75], que les savons des acides gras usuels ne peuvent exister en solution vraie qu'en milieu nettement alcalin. L'oléate de sodium, par exemple, est complètement hydrolysé pour des pH inférieurs à 8,6. Ce sel ne peut donc exister à l'état de solution vraie dans le milieu intestinal dont le pH varie entre 6,0 et 7,0 (Verzar [159]).

Le ricinoléate de sodium est de tous les savons usuels le seul capable d'exister en solution très peu hydrolysée au pH de l'intestin. Or, une condition essentielle pour qu'un corps soit actif est qu'il soit dissous et une solution colloïdale formée de micelles à masse relativement très grande ne peut avoir qu'un pouvoir réactionnel très faible. L'action particulière de l'acide ricinoléique sur la lécithine peut donc s'expliquer par la stabilité des solutions de ses sels alcalins qui ne s'hydrolysent que faiblement dans les conditions d'acidité actuelle du milieu intestinal.

Ainsi, l'action de l'huile de ricin peut être ramenée à une action physico-chimique localisée à la muqueuse intestinale. Son principe actif, l'acide ricinoléique, dont les sels alcalins forment des solutions peu hydrolysées au pH de l'intestin, modifie la perméabilité de l'épithélium intestinal par suite de l'action dissolvante qu'il exerce sur certains des constituants lipoïdiques cellulaires. La sécrétion de mucus semble être le fait d'un mécanisme de défense propre à protéger les tissus et à éliminer la substance toxique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Des recherches que nous venons d'exposer nous pouvons déduire les conclusions suivantes :

1. — Les propriétés purgatives de l'huile de ricin sont dues à l'acide ricinoléique mis en liberté par les ferments lipolytiques du tube digestif. L'acide ricinoléique, préparé par différentes méthodes, s'est montré doué de propriétés purgatives nettes. La fraction insaponifiable de l'huile s'avère, au contraire, dépourvue de toute action sur le tube digestif.

2. — L'huile de ricin exerce son action exonératrice dès les premières portions du grêle. Cette action motrice n'est pas produite par une excitation des plexus intrapariétaux, elle ne se manifeste que sur l'intestin ayant conservé l'intégrité de ses connexions nerveuses et vasculaires.

3. — La résorption de l'huile de ricin par la muqueuse intestinale a été démontrée par les méthodes histologiques et les méthodes chimiques. Ces dernières permettent de conclure toutefois que le taux de résorption n'excède pas le quart de la quantité ingérée quand on administre une dose purgative. Cette inhibition de la résorption ne résulte pas d'un comportement spécial de l'huile de ricin vis-à-vis de la lipase pancréatique et de la bile, mais est la conséquence de l'action exercée sur la muqueuse intestinale elle-même.

4. — L'acide ricinoléique et ses sels alcalins entravent en partie la résorption intestinale, fait que l'on n'observe pas avec l'acide oléique et l'oléate de sodium. De plus, l'acide ricinoléique déclenche la production d'une sécrétion décelable directement et indirectement par l'augmentation de concentration des éléments du sang. La sécrétion biliaire ne semble pas accrue.

5. — L'action purgative de l'acide ricinoléique est la conséquence d'un phénomène purement local : introduit, en effet, dans l'organisme par voie parentérale — injection sous-cutanée, intrapéritonéale et intraveineuse — le ricinoléate de sodium n'exerce aucun effet purgatif. L'action locale du principe actif consiste en une irritation de la muqueuse intestinale. Cette action irritante semble résulter elle-même d'une modification des constituants superficiels de l'épithélium — des lipoïdes en particulier, et, plus spécialement, de la lécithine — conformément aux résultats obtenus *in vitro* par G. Valette. Le ricinoléate de sodium donne, en effet, des solutions peu hydrolysées au pH du milieu intestinal : son action est par suite plus intense que celle des solutions d'autres savons qui sont totalement hydrolysées à ce pH. L'action irritante produite et la résorption d'une substance dont l'effet toxique est décelable par l'hémolyse du sang déclenchent un mécanisme de défense qui aboutit à la sécrétion d'un mucus qui vient protéger l'épithélium intestinal et entraver son pouvoir résorbant.

LU ET APPROUVÉ :

H. COUTIÈRE.

VU : *Le Doyen,*

PAUL GUÉRIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ALDER (A.). — Die refraktometrische Blutuntersuchung. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, **6**.
- (2) ALVAREZ (W. C.) et TAYLOR (F. B.). — Changes in rhythmicity, irritability and tone in the purged intestine. *The journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, **10**, 1917-18, p. 365-377.
- (3) ANDRÉ (E.). — La production industrielle de l'huile de ricin. — *Annales de l'Office national des combustibles liquides*, **4**, 1929, p. 827-837, et *Bull. Sc. pharmac.*, **38**, 1931, p. 346-355.
- (4) ANDRÉ (E.). — L'huile de ricin, lubrifiant national. *Chimie et industrie*, **24**, 1930, p. 263, 270, 35 T.
- (5) ANDRÉ (E.) et CANAL (H.). — Recherches sur l'huile de ricin (III). Contribution à l'étude du pouvoir rotatoire de l'huile de ricin. *Annales Office nat. combust. liq.*, **6**, 1931, p. 459-470.
- (6) ANDRÉ (E.) et VERNIER (Ch.). — Sur quelques propriétés physiques de l'acide ricinoléique pur : indice de réfraction, densité, viscosité. *Annales Off. nat. comb. liq.*, **6**, 1931, p. 1101-1107.
- (7) ANDRÉ (E.) et VERNIER (Ch.). — Sur les ricinoléates droits d' α -phényléthylamine et d'éphédrine gauches. *C. R. Ac. Sc.* **194**, 1932, p. 469.
- (8) ARNAUD (F.). — Thérapeutique pharmacologique et matière médicale. Masson, 1930.
- (9) ÂSTRUC (A.). — Traité de pharmacie galénique. 3^e éd., Paris, Maloine, 1934.
- (10) AUBOURG et LEBON. — Contractions de l'intestin grêle et du gros intestin. *Bulletin Soc. Radiol. de Paris*, 1911, p. 279.
- (11) AUBOURG et LEBON. — Action purgative de l'huile d'olive et de l'huile de ricin. Contractions du gros intestin. *Ibid.*, 1911, p. 311.
- (12) AUCHINACHIE (D. W.), MACLEOD (J. J. R.) et MAGEE (H. E.). — Studies on diffusion through surviving isolated intestine. *The journ. of Physiol.*, **69**, 1930, p. 185-209.

- (13) BENEDIKT (R.) et ULZER (F.). — Über die Untersuchung von Acetylverbindungen und eine neue Methode zur Analyse der Fette. *Monatshefte für chemie*, **8**, 1887, p. 41-48.
- (14) BERTHE (G.). — Historique de la purgation. *Thèse Pharm.*, Paris, 1909.
- (15) BESSÉ (M^{lle} Cl.). — Contribution à l'étude des graines et des huiles de ricin. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1930.
- (16) BONNIER (P.). — Les centres bulbaires de la diaphylaxie intestinale. *C. R. Ac Sc.*, **149**, 1909, p. 1406.
- (17) BONNIER (P.). — L'entérite, panne nerveuse. *C. R. Ac. Sc.*, **163**, 1916, p. 579.
- (18) BOUGAULT (J.) et BOURDIER (L.). — Sur les cires de Conifères. Nouveau groupe de principes immédiats naturels. *C. R. Ac. Sc.*, **147**, 1908, p. 1311.
- (19) BOUIS (J.). — Recherches chimiques sur l'huile de ricin et sur l'alcool caprylique qui en résulte. *Th. Sc.*, Paris, 1855.
- (20) BOYD. — Fat absorption on high fat diets. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, **25**, 1928, p. 735.
- (21) BRANDL (J.) et TAPPEINER (H.). — Versuche über Peristaltik nach Abführmitteln. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol*, **26**, 1889-90, p. 177-185.
- (22) BRIEGER (L.). — Zur physiologischen Wirkung der Abführmittel. *Arch. für exp. Path. u. Pharm.*, **3**, 1878, p. 355-360.
- (23) BRISSEMORET. — Contribution à l'étude des purgatifs organiques. *Thèse Doct. Méd.*, 1903.
- (24) BRISSEMORET. — Sur les fonctions chimiques purgatives. *C. R. Biol.*, **61**, 1906, p. 479.
- (25) BUCHHEIM. — *Archiv. für Heilkunde*, **14**, p. 1.
- (26) BUCHHEIM et KRICH. — Experimenta quaedam pharmacologica de oleis ricini, etc..., 1857, Dorpat.
- (27) BUSSY (A.). — Mémoire sur l'aldéhyde oenanthilique, hydrure d'oenanthile, oenanthol. *Journ. Pharm. et Chimie*, **3**, 1845, p. 321-340.
- (28) BUSSY (A.) et LECANU (L.-R.). — Essais chimiques sur l'huile de ricin. *Journ. Pharm.*, 2^e série, **13**, 1827, p. 57-81.
- (29) CAMUS (J.) et NICLOUX (M.). — Contribution à l'étude de la digestion des graisses dans les différents segments du tube digestif. *C. R. Biol.*, **68**, 1910, p. 619.
- (30) CANNON (W. B.). — The movements of the stomach studied by means of the roentgen-ray. *The amer. journ. of Physiol.*, **1**, 1898, p. 359.
- (31) CANNON (W. B.). — The movements of the intestines studied by means of the roentgen-ray. *Ibid.*, **6**, 1902, p. 251-277.

- (32) CANNON (W. B.). — The relation of tonus to antiperistalsis in the colon. *Ibid.*, **29**, 1911-12, p. 238-249.
- (33) CANNON (W. B.). — The nature of gastric peristalsis. *Ibid.*, **29**, 1911-12, p. 250, 266.
- (34) CANNON (W. B.). — Peristalsis, segmentation and the myenteric reflex. *Ibid.*, **30**, 1912, p. 114-128.
- (35) CANNON (W. B.) et LIEB (C. W.). — The receptive relaxation of the stomach. *Ibid.*, **29**, 1911-12, p. 267-273.
- (36) CANVANE (P.). — A dissertation on the oleum Palmae-Christi, sive oleum ricini. *Bath. C. Pope*, 1734.
- (37) CARLSON (H. E.). — L'action des pré narcotiques et des anesthésiques sur le péristaltisme de l'intestin grêle. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*, **13**, 1934, p. 221-226.
- (38) CARNOT (P.). — Action des selles diarrhéiques sur le péristaltisme de l'intestin. — *C. R. Biol.*, **75**, 1913, p. 614.
- (39) CARNOT (P.) et AMET (P.). — De l'action locale des anesthésiques et de la pilocarpine sur les échanges salins intestinaux. *C. R. Biol.*, **56**, 1904, p. 1083.
- (40) CARNOT (P.) et BONDOUY (H.). — Etat de la digestion au niveau du caecum. *C. R. Biol.*, **81**, 1918, p. 487.
- (41) CARNOT (P.) et CHASSEVANT. — Le passage pylorique des graisses. *C. R. Biol.*, **60**, 1906, p. 866.
- (42) CARNOT (P.) et DORLENCOURT (H.). — Absorption des savons et synthèse des graisses à travers l'intestin perfusé. *C. R. Biol.*, **73**, 1912, p. 46.
- (43) CASTLETON (K. B.). — An experimental study of the movements of the small intestine. *The Amer. Journ. of Physiol.*, **107**, 1934, p. 641-646.
- (44) CLAUS (Ad.). — Ueberführung von Ricinusölsäure in Stearinsäure. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **9**, 1876, p. 1916-1918.
- (45) COLLIN (E.). — Précis de matière médicale. 2^e éd., Paris, Doin, 1908, p. 140.
- (46) CUNY (M.-L.). — Méthodes de dosage des sels biliaires dans la bile et le liquide duodénal. *Bull. Soc. chim. biol.*, **12**, 1930, p. 1298-1318.
- (47) DELORE (P.) et JEANNIN (J.). — Recherches sur les acides gras. Rapport entre la constitution chimique et les lésions expérimentales. *C. R. Biol.*, **98**, 1928, p. 700.
- (48) DUJARDIN-BEAUMETZ et EGASSE. — Les plantes médicinales indigènes et exotiques. Paris, Doin, 1889.
- (49) EIBNER (A.) et MÜNZING (E.). — Für Zusammensetzung der Rizinusöle. *Chem. Umschau a. d. Geb. d. Fette, Öle, Wachse, Harze.*, **32**, 1925, p. 166-176.

- (50) ESSLEMONT (J. E.). — Beiträge zur pharmakologischen Wirkung von Abführmitteln der Aloëderivatgruppe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **43**, 1899, p. 274-285.
- (51) FAHRION (W.). — Zur Kenntnis des Ricinusöles. *Chemische Umschau d. Fett u. Harz-Ind.*, **23**, 1916, p. 60-61 et 71-72.
- (52) FRANÇOIS (M^{lle} M.-Th.). — Sur l'acidité de l'huile de ricin. *C. R. Ac. Sc.*, **194**, 1932, p. 731.
- (53) FÜHNER (H.). — Die pharmakologische Wertbestimmung der Abführmittel. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, **105**, 1925, p. 249-263.
- (54) FURTH (O.) et SCHOLL (R.). — Über den Einfluss von gallensäuren Salzen auf Diffusions- und Resorptionsvorgänge. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettverdauung. *Biöchem. Ztschr.*, **222**, 1930, p. 430.
- (55) GAGE (S. H.) et FISH (P. A.). — *Am. J. of anat.*, **34**, 1924, p. 1.
- (56) GAUDEFFROY (Ed.). — Du ricin et de l'huile de ricin. *Th. Pharm.*, Paris, 1874.
- (57) GAUTRELET (J.). — *Éléments de technique physiologique*. Paris, Masson, 1932.
- (58) GLÉNARD (R.). — Les mouvements de l'intestin en circulation artificielle. *Th. Sc.*, Paris, Baillière, 1913.
- (59) GOLDSOBEL (A. G.). — Zur Constitution der Ricinölsäure und Ricin-stearolsäure. *Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch.*, **27**, 1894, p. 3121-3129.
- (59 bis) GORDONOFF (T.), FUGI (I.) et SUGIMOTO (S.). — Über Abführmittelkombinationen. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, **126**, 1927, p. 48.
- (60) GOSSET et MESTREZAT. — Les effets rapprochés de la purgation (huile de ricin) sur la sécrétion urinaire; ses rapports possibles avec le schock opératoire. *C. R. Biol.*, **83**, 1920, p. 461.
- (61) GRAILLY (R.), DERVILLÉE (P.), MANDILLON et CARIS. — L'évolution de la doctrine des cholagogues. *Gaz. hebdom. Sc. méd. de Bordeaux*, **55**, 1935, p. 761-766.
- (62) GULMANN (M.). — Les purgatifs par déséquilibre alimentaire (huile de ricin, manne, sorbite). *Th. Doct. Méd.*, Paris, 1935.
- (63) GUNN (J. A.). — *An introduction to pharmacology and therapeutics*, 3^e éd., London, 1932.
- (64) HALLER (A.). — Alcoolyse de l'huile de ricin. *C. R. Ac. Sc.*, **144**, 1907, p. 462.
- (65) HALLER (A.) et BROCHET (A.). — Oxydation du ricinoléate de méthyle par l'ozone. *C. R. Ac. Sc.*, **150**, 1910, p. 496.
- (66) HALLION et BERNARD (F.). — Cités par Hallion et Gayet in Roger et Binet (138).

- (67) HALVORSON (H. O.). — The preparation of pure sodium ricinoleate. *Proceeding of the Soc. for exper. Biol. a. Medic.*, **22**, 1924-1925, p. 553-555.
- (68) HEIDUSCHKA (A.) et KIRSTEN (G.). — Beiträge zur Kenntnis des Ricinusöles und der Ricinolsäure. *Pharmaz. Zentralhalle für Deutschland*, **71**, 1930, p. 81-91.
- (69) HERMANN (H.). — La vie sans moelle épinière. *Biol. méd.*, **26**, 1936, p. 252-325.
- (70) HERRMANN (R.). — Ueber das fette Oel des Quittensamens. *Arch. der Pharmazie*, **237**, 1899, p. 358-368.
- (71) HERTZ. — Etude sur les mouvements de l'intestin humain à l'aide des rayons X. *Arch. des maladies de l'app. digestif et de la nutrition*, **2**, 1908, p. 132-141.
- (72) HESS. — *Deutsch. Archiv. f. Klin. Medicin.*, **40**, p. 93.
- (73) HILL (E.) et BLOOR (W. R.). — Fat excretion. *The Journ. of Biological Chemistry*, **53**, 1922, p. 171-178.
- (74) HUGUET (R.). — Etude chimique et physiologique du ricin. *Th. Pharm.*, Paris, 1875.
- (75) JARISCH (A.). — Ueber das Verhalten von Seifenlösungen bei verschiedener H. Ionenkonzentration. *Biochem. Zeits*, **134**, 1923, p. 163.
- (76) JUILLARD (P.). — Sur la constitution des huiles pour rouge. *Bull. Soc. chim. de Paris*, 3^e série, **6**, 1891, p. 638-656 et **11**, 1894, p. 280-286.
- (77) JUILLARD (P.). — Sur l'acide dioxystéarique naturel. *Ibid.*, **13**, 1895, p. 238-240.
- (78) JUILLARD (P.). — Sur la triricinoléine; ses éthers, sa synthèse (huile de ricin artificielle). *Ibid.*, **13**, 1895, p. 240-246.
- (79) KRAFFT (F.). — Ueber die Destillation des Ricinusöls im luftverdünnten Raume. *Ber. der deutschen chemischen Gesellschaft*, **10**, 1877, p. 2034-2036.
- (80) KRAFFT (F.). — Ueber Umwandlung der Undecylensäure in Undecylsäure $C^{11}H^{22}O^2$. *Ibid.*, **11**, 1878, p. 2218.
- (81) LABBEY (L.). — Huile de ricin et huile de croton. *Th. Pharm.*, Paris, 1870.
- (82) LANGERON (M.). — Précis de microscopie, 5^e éd., Paris, Masson, 1934.
- (83) LANGLEY et MAGNUS. — Mouvements de l'intestin avant et après la section des nerfs mésentériques. *J. of Physiol.*, **33**, 1905, p. 34-51.
- (84) LANGMUIR (I.). — The constitution and fundamental properties of solids and liquids II. Liquids. *J. of Am. Chem. Soc.*, **39**, 1917, p. 1848-1906.

- (85) LARSON (W. P.), EVANS (R. D.) et NELSON (E.). — The effect of sodium ricinoleate upon bacterial toxins, and the value of soap-toxin mixtures as antigens. *Proc. of Soc. for exp Biol. and Med.*, **22**, 1924-25, p. 194.
- (86) LAUNOY (L.). — Notions de pharmacodynamie. Leçons sur la toxicité. Paris, Baillière, 1935.
- (87) LECOQ (R.). — Le besoin de vitamines B. dans le régime. *Pharm. franç.*, **37**, 1933, p. 266-272.
- (88) LECOQ (R.). — La valeur alimentaire de la mannite et de la sorbite, en rapport avec l'équilibre de la ration *C. R. Ac. Sc.*, **199**, 1934, p. 894.
- (89) LECOQ (R.). — La manne de Frêne envisagée comme source de vitamines et cause de déséquilibre alimentaire. *Bull. Soc. bot. France*, **81**, 1934, p. 782-792.
- (90) LECOQ (R.) et CAREL (R.). — Comparaison de l'action acétonémiant de quelques lipides alimentaires et de l'huile de ricin. *C. R. Ac. Sc.*, **201**, 1935, p. 1154.
- (91) LECOQ (R.) et CAREL (R.). — L'huile de ricin productrice de déséquilibre alimentaire agit-elle par simple action physique sur le tube digestif ou passe-t-elle dans l'organisme pour y être comburée au même titre que les autres lipides. *Bull. Sc. Pharmacol.*, **43**, 1936, p. 37-44.
- (92) LECOQ (R.) et SAVARE (J.). — Influence de la constitution des lipides sur l'évolution de l'avitaminose B totale, etc... *C. R. Ac. Sc.*, **196**, 1933, p. 1693.
- (93) LECOQ (R.) et SAVARE (J.). — Doit-on attribuer l'action purgative de l'huile de ricin à un déséquilibre alimentaire? *Bull. Sc. pharmac.*, **42**, 1935, p. 161-169.
- (94) LEGROS et ONIMUS. — Communication à la Société de Biologie. *C. R. Biol.*, **25**, 1873, p. 182.
- (95) LENZ (E.). — Observations à la fenêtre abdominale colique du chat. *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, **28**, 1924, p. 75-157.
- (96) LEWKOWITSCH (J.). — Technologie et analyse chimiques des huiles, graisses et cires (Traduction Bontoux), 1^{re} éd. franç., 1906, I, p. 161-164; 1909, II, p. 916-931. 2^e éd. franç., 1929, p. 327-338.
- (97) LIVON (Ch.). — Manuel de vivisection. Paris, Baillière, 1882.
- (98) LOEWE (S.) et FAURE (G.). — Zur Prüfung der Abführmittel an der weissen Maus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **107**, 1925, p. 271-286.
- (99) MACHT (D. I.) et BARBA-GOSE (J.). — Two new methods for pharmacological comparison of insoluble purgatives. *Journ. of the American pharmaceutical association*, **20**, 1931, p. 558-564.

- (100) MAGEE (H. E.) et MACLEOD (J. J. R.). — Diffusion through the wall of the living and the dead intestine. *The Journ. of Physiol.*, **67**, 1929, p. xvii.
- (101) MAGNUS (R.). — Versuche am überlebenden Dündarm von Säugtieren. *Arch. Ges. Phys.*, **102**, 1904, p. 123-151 et 349-363.
- (102) MAGNUS (R.). — Der Einfluss des Rizinusöles auf die Verdaabewegungen. *Fflüg. arch. f. die ges. Physiol.*, **122**, 1908, p. 261.
- (103) MAILLOT (Ed.). — Etude comparée du pignon et du ricin de l'Inde. *Th. Pharm.*, Nancy, 1880.
- (104) MARTIN (L.). — Etude sur le ricin. *Th. Pharm.*, Montpellier, 1894.
- (105) MARTINET (A.). — Les médicaments usuels. 5^e éd., Paris, Masson, 1920, p. 475.
- (105 bis) MEISSNER (R.). — Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. *Bioch. Zeitsch.*, **73**, 1916, p. 236-259.
- (106) MEYER (H.). — Ueber den wirksamen Bestandtheil des Ricinusöls. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, **28**, 1890-91, p. 145-152; **38**, 1896-97, p. 336-345.
- (107) MEYER (H.). — Chemische Notizen über Ricinusöl. *Arch. der Pharm.*, **235**, 1897, p. 184-191.
- (108) MEYER-BEST et GEBHARD. — Recherches radiologiques sur l'influence des purgatifs sur les mouvements de l'intestin de l'homme sain. *Munchener medizinische Wochenschrift*, **33** (13 et 21 août 1912).
- (109) MOHAMED (A. B.). — Du ricin et de ces produits étudiés au point de vue botanique, chimique, médical, pharmaceutique, économique et industriel. *Th. Pharm.*, Montpellier, 1872.
- (110) MOORE (B.) et ROCKWOOD (D. P.). — Ueber den Zustand, in welchen Fette vom Darm absorbiert werden. *Proc. Royal Soc. London*, **60**, 1896, p. 438-442.
- (111) MOREAU (A.). — De l'influence de la section des nerfs sur la production de liquides intestinaux. *C. R. Ac. Sc.*, **66**, 1868, p. 554.
- (112) MOREIGNE (H.). — Action des purgatifs sur la nutrition. *C. R. Biol.*, **52**, 1900, p. 475.
- (113) MYERS (J. T.), QUIDDY (E. L. M.) et BAKER (Ch. P.). — Natriumricinoleat I. Ein versuch seine Wirkung im Verdauungskanal zu ermitteln. *J. Lab. Clin. Méd.*, **19**, 1934, p. 462.
- (114) NETTER (A.), ANDRÉ (E.), CÉSARI et COTONI. — Action du ricinoleate de sodium sur les bactéries et les toxines. *C. R. Biol.*, **96**, 1927, p. 184.
- (115) NEUBERG. — Hydrotropische Erscheinungen. *Biochem. Zeits*, **76**, 1916, p. 107.
- (116) OPPIKOFER. — *Deutsche zahnärztliche Woch*, **9**, 1931, p. 525.

- (117) PAAL (C.) et ROTH (K.). — Über katalytische Wirkungen kolloidaler Metalle der Platin gruppe V. Die Reduktion der Fette. *Ber.*, **42**, 1909, p. 1543.
- (118) PAGE (I. H.) et ALLEN (E. V.). — Das Verhalten der Seife im tierischen Organismus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **152**, 1930, p. 1-26.
- (119) PARHON (C. I.) et ORNSTEIN (I.). — Action des purgatifs sur la cholestérolémie. *C. R. Biol.*, **108**, 1931, p. 303.
- (120) PATEIN (G.). — Les purgatifs. Paris, Rueff, 1892.
- (121) PETIT (Ch.). — Le ricin. *Th. Pharm.*, Paris, 1860.
- (122) PFLÜGER (E. F. W.). — Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, dass sie in wässrige Lösung gebracht werden. *Pflüger's Arch.*, **85**, 1901, p. 1.
- (123) PFLÜGER (E. F. W.). — Fortgesetzte Untersuchungen über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. *Ibid.*, **88**, 1901, p. 299-338.
- (124) PFLÜGER (E. F. W.). — Über die Bedeutung der Seifen für die Resorption der Fette. *Ibid.*, **88**, 1901, p. 431-452.
- (125) PFLÜGER (E. F. W.). — Über kalkseifen als Beweise gegen die in wässriger Lösung sich vollziehende Resorption der Fette. *Ibid.*, **89**, 1901, p. 211-226.
- (126) PFLÜGER (E. F. W.). — Über die Verseifung, welche durch die Galle vermittelt wird, und die Bestimmung von Seifen neben Fettsäuren in Gallenmischungen. *Ibid.*, **90**, p. 1-32.
- (127) PICON (M.). — Solution injectable isotonique de savon. *Journ. Pharm. et de Chimie*, **11**, 1930, p. 481-484.
- (128) PLANCHE (M.). — Mémoire pour servir à l'histoire de l'huile de ricin. *Bull. Pharm.*, **1**, 1809, p. 241-252.
- (129) PLANCHON (L.) et BRETIN (Ph.). — Précis de matière médicale. 4^e éd., revue par P. Manceau, Paris, Maloine, 1936.
- (130) RAPER (H. S.). — Experiments bearing on the functions of the liver in the metabolism of fats. *Journ. Biol. Chem.*, **14**, 1913, p. 117.
- (131) RASSOW (M. B.). — Sur l'acide ricinoléique. *Moniteur scient. du Dr Quesneville*, **80-81**, 1914, p. 302-307.
- (132) RÉMOND et SAUVAGE. — Action purgative de l'huile de ricin administrée par voie hypodermique. *Bull. Ac. Méd.*, **68**, 1912, p. 378.
- (133) REUTTER. — Traité de matière médicale. Paris, Baillière, 1923.
- (134) RICHAUD (A.) et HAZARD (R.). — Précis de thérapeutique et de pharmacologie, 7^e éd., Paris, Masson, 1935.
- (135) ROBINSON (C. S.). — The hydrogen ion concentration of the contents of the small intestine. *Journ. of Biol. Chem.*, **108**, 1935, p. 403-408.

- (136) ROCHEDEDER (F.). — Über das Glycerin. *Annalen der Chemie u. Pharmacie*, **59**, 1846, p. 260-261.
- (137) ROGER (H.). — Note sur les mouvements intestinaux à l'état normal. *C. R. Biol.*, **59**, 1905, p. 311.
- (138) ROGER (G.-H.) et BINET (L.). — Traité de physiologie normale et pathologique (11 vol.). Paris, Masson, 1933.
- (139) ROUSSELET (A.). — Chimisme intestinal des graisses alimentaires et leur dosage en coprologie. *Th. Pharm.*, Paris, 1909.
- (140) ROUVIÈRE (H.) et VALETTE (G.). — Rôle de l'innervation extrinsèque dans la sécrétion de l'intestin grêle. *Bull. Acad. Médecine*, **111**, 1934, p. 92.
- (141) ROY (M^{lle} M.). — Contribution à l'étude du vieillissement de l'huile de ricin. *Th. Pharm.*, Nancy, 1933.
- (142) SAALMÜLLER (L.). — Ueber die fetten Säuren des Ricinusöls. *Annalen der Chemie u. Pharmacie*, **64**, 1847, p. 108-126.
- (143) SAMAAH (A.). — Observations expérimentales chez le chien vagotomisé. *Ann. de Physiol. et de Physico-chimie biologique*, **10**, 1934, p. 912-918.
- (144) SAMAYOA (D.). — De l'huile de ricin. *Th. Pharm.*, Paris, 1851.
- (145) SINCLAIR (R. G.). — The role of the phospholipids of the intestinal mucosa in fat absorption. *The Journ. of Biol. Chemistry*, **82**, 1929, p. 117-136.
- (146) SOLLMANN (T.). — A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology, 4^e éd. Philadelphia and London. Saunders and Co, 1932.
- (147) SOUBEIRAN (E.) et REGNAULD (J.). — Traité de pharmacie, 9^e éd., Masson, I, 1885, p. 465.
- (148) SPERRY (W. M.). — Lipid excretion. *The Journ. of Biol. Chemistry* : **68**, 1926, p. 357-383; **71**, 1926, p. 252-378; **81**, 1929, p. 299-319, **96**, 1932, p. 759-768.
- (149) SPERRY (W. M.) et ANGEVINE (R. W.). — Lipid excretion IX. The secretion of lipids into the intestine. *The Journ. of Biol. Chem.*, **96**, 1933, p. 768-786.
- (150) SPERRY (W. M.) et BLOOR (W. R.). — Fat excretion II. The quantitative relations of the fecal lipoids. *The Journ. of Physiol. Chem.*, **60**, 1924, p. 261-287.
- (151) SÜLLMANN (H.) et SCHAUB (L.). — *Bioch. Zeits*, **251**, 1932, p. 369.
- (152) SVANBERG (L.) et KOLMODIN (G.). — Über die Ricinolsäure. *J. für praktische Chemie*, **45**, 1847, p. 431, 434.
- (153) TIEFFENEAU (M.). — Abrégé de pharmacologie, 4^e éd., Paris, Vigot, 1934.
- (154) ULRICH (K.). — Ueber die Abkömmlinge der Ricinusölsäure. *Zeitschrift f. Chem.*, **3**, 1867, p. 545-552.

- (155) UNDERHILL (F. P.) et ERRICO (L.). — The influence of purgatives upon blood concentration. *The Journ. of Pharmacol. a. exp. therapeut.*, **19**, 1922, p. 135-143.
- (156) VALETTE (G.). — Action comparée de l'oléate et du ricinoléate de sodium sur la lécithine. *C. R. Biol.*, **122**, 1936, p. 150, et *Bull. Sc. Pharm.*, sous presse.
- (157) VALETTE (G.) et SALVANET (R.). — Le constituant purgatif de l'huile de ricin. *C. R. Biol.*, **122**, 1936, p. 68, et *Bull. Sc. Pharm.*, **43**, 1936, p. 289-292.
- (158) VALETTE (G.) et SALVANET (R.). — Sur l'absorption intestinale de l'huile de ricin. Communication à la Société de Chimie biologique (21 janvier 1936). *Bull. Soc. Ch. Biol.*, sous presse.
- (159) VERZAR (F.) et KUTHY (A.). — Die Bedeutung des Gallensäuren für die Fettresorption IV. *Biochem. Ztschr.*, **205**, 1929, p. 369; **210**, 1929, p. 265 et 280; **230**, 1931, p. 451.
- (160) VERZAR (F.) et LASZT (L.). — Untersuchungen über die Resorption von Fettsäuren. *Bioch. Zeits.*, **270**, 1934, p. 24.
- (161) VIOLE (H.). — Du pouvoir bactéricide du ricinoléate de sodium. *C. R. Ac. Sc.*, **197**, 1933, p. 714.
- (162) VIOLE (H.). — Action du ricinoléate de sodium sur divers Spirochètes. *C. R. Bibl.*, **116**, 1934, p. 1001.
- (163) VIOLE (H.). — Action du ricinoléate de sodium sur divers micro-organismes. *C. R. Ac. Sc.*, **200**, 1935, p. 1152.
- (164) VULPIAN (E.). — Communication à la Société de Biologie. *C. R. Biol.*, **25**, 1873, p. 182.
- (165) WALLACE et CUSHNY. — *Amer. Journ. Physiol.*, **1**, 1898, p. 411.
- (166) ZIMMER et Co. — Herstellung von Acidylderivaten des Ricinusöles. *Apoth. Zeit.*, 1910, p. 862 in *B. S. P.*, **18**, 1911, p. 52.
- (167) ZUNZ (Ed.). — *Eléments de pharmacodynamie générale*. Paris, Masson, 1930.
- (168) ZUNZ (Ed.). — *Eléments de pharmacodynamie spéciale*. Paris, Masson, 1932.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	1
PLAN.....	5
INTRODUCTION.....	7

PREMIÈRE PARTIE

Le principe actif de l'Huile de ricin.

CHAPITRE I. — Composition chimique de l'huile de ricin.....	11
CHAPITRE II. — Les recherches antérieures sur le constituant purgatif de l'huile de ricin.....	14
CHAPITRE III. — Étude critique des différentes théories proposées :	
§ I. — L'activité de l'huile de ricin n'est pas due aux propriétés physiques particulières de l'huile elle-même.....	17
§ II. — L'activité de l'huile de ricin n'est pas due à la présence supposée de traces de ricine.....	19
§ III. — L'acide ricinoléique est le principe actif de l'huile de ricin.....	20
§ IV. — La partie insaponifiable de l'huile de ricin ne possède aucune propriété purgative.....	25

DEUXIÈME PARTIE

Le mode d'action de l'Huile de ricin.

CHAPITRE I. — Historique de l'étude pharmacodynamique de l'huile de ricin..	27
CHAPITRE II. — Influence des anesthésiques : difficulté de l'étude des purgatifs.	31
CHAPITRE III. — Les méthodes générales d'essai des purgatifs :	
§ I. — Procédés d'investigation chez l'animal intact.....	35
§ II. — Procédés d'investigation chez l'animal opéré.....	36
§ III. — Procédés d'investigation sur l'intestin en survie.....	37
CHAPITRE IV. — Influence de l'huile de ricin sur les mouvements de l'intestin :	
§ I. — L'huile de ricin accélère le transit intestinal.....	39
§ II. — Étude du mécanisme de l'accélération des mouvements intestinaux	45
CHAPITRE V. — Étude de la résorption intestinale :	
§ I. — Résorption intestinale de l'huile de ricin <i>in vivo</i>	53
§ II. — Résorption intestinale de l'acide ricinoléique <i>in vivo</i>	61
§ III. — Résorption de l'acide ricinoléique <i>in vitro</i>	64
§ IV. — Action de l'huile de ricin sur la résorption intestinale.....	66
CHAPITRE VI. — Influence de l'huile de ricin sur les sécrétions intestinale et biliaire :	
§ I. — Action sur la sécrétion intestinale.....	70
§ II. — Action sur la sécrétion biliaire.....	71
CHAPITRE VII. — Étude du mode d'action de l'huile de ricin :	
§ I. — Action générale de l'huile de ricin.....	75
§ II. — Action locale de l'huile de ricin.....	80
§ III. — Théorie physico-chimique de l'action purgative de l'huile de ricin	82
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	85

